



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 306 736**

⑯ Int. Cl.:

C07D 295/20 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01990522 .3**

⑯ Fecha de presentación : **06.12.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1343775**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

⑯ Título: **Derivados de piperazina.**

⑯ Prioridad: **15.12.2000 GB 0030710**

⑯ Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4002 Basel, CH
VERNALIS RESEARCH LIMITED

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

⑯ Inventor/es: **Adams, David, Reginald;**
Bentley, Jonathan, Mark;
Davidson, James, Edward, Paul;
Dawson, Claire, Elizabeth;
George, Ashley, Roger;
Mansell, Howard, Langham;
Mattei, Patrizio;
Mizrahi, Jacques;
Nettekoven, Matthias, Heinrich;
Pratt, Robert, Mark;
Roffey, Jonathan, Richard, Anthony;
Roever, Stephan;
Specklin, Jean-Luc;
Stalder, Henri y
Harrison, Kerry

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

⑯ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 306 736 T3

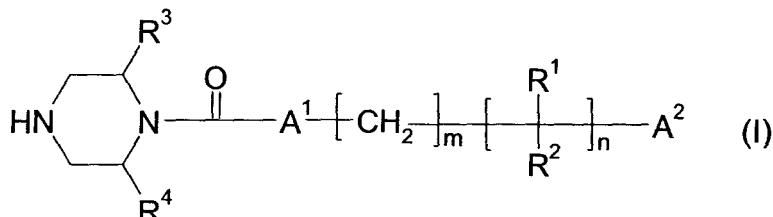
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina, a los procesos e intermediarios para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en el tratamiento de obesidad y otros trastornos.

10 La invención se refiere particularmente a compuestos de fórmula I y sus ésteres, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables



en donde

25 R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3- a 8-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo;

30 R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo;

35 A^1 es oxígeno o azufre, en donde en caso de que A^1 sea oxígeno y A^2 sea un fenilo sin sustituir uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no es hidrógeno;

40 A^2 es arilo, heteroarilo o cicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxcarbonilo, cicloalcoxcarbonilo, ariloxcarbonilo, aralcoxcarbonilo, heteroariloxcarbonilo, carbamoflo, cicloalcoxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, carbamoiloxilo, heteroarilalcoxilo, alqueniloxilo, tetrahidrofuranilalcoxilo, alquiniloxilo y cicloalquilalcoxilo,

45 en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, cicloalcoxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, heteroarilalcoxilo, alqueniloxilo, tetrahidrofuranilalcoxilo, alquiniloxilo y cicloalquilalcoxilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno, nitro, oxo, trifluorometilo, alcoxilo sustituido con uno a tres halógeno, tiofenilo, arilo, amino, alquilcarbonilo y ariloxilo,

50 o dos sustituyentes de arilo, heteroarilo o cicloalquilo forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5- a 7-miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo y halógeno;

55 n es 1 ó 2;

m es cero ó 1;

en donde el éster (4-nitrofenil)metílico del ácido 2-metil-1-piperazinacarboxílico y el éster (4-(trifluorometil)fenil)metílico del ácido 1-piperazinacarboxílico están excluidos.

60 Se ha identificado que la obesidad es un proceso patológico influenciado por factores ambientales en que los métodos tradicionales para perder peso de dieta y ejercicio necesitan ser complementados con productos terapéuticos (S. Parker, "Obesity: Trends and Treatments", Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996).

65 Para clasificar a alguien como obeso o con sobrepeso se determina generalmente basándose en su índice de masa corporal (IMC) que se calcula dividiendo el peso corporal (kg) por la altura al cuadrado (m^2). Así, las unidades de IMC son kg/m^2 y si es posible calcular el rango de IMC asociado con la mínima mortalidad en cada década de vida. El sobrepeso se define como un rango de IMC de 25-30 kg/m^2 , y obesidad como un IMC mayor a 30 kg/m^2 . Existen problemas con esta definición ya que no tiene en cuenta la proporción de masa corporal que es músculo en relación con la grasa (tejido adiposo). Para tener en cuenta esto, la obesidad también se puede definir basándose en el contenido de grasa corporal: mayor de 25% y 30% en hombres y mujeres, respectivamente.

Tal como el IMC incrementa hay un incremento del riesgo de muerte debido a una variedad de causas que son independientes de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comúnmente asociadas con obesidad son enfermedades cardiovasculares (particularmente hipertensión), diabetes (obesidad agravada por el desarrollo de diabetes), enfermedades de la vesícula biliar (particularmente cáncer) y enfermedades de la reproducción. La investigación ha mostrado que incluso una modesta reducción del peso corporal puede corresponder a una reducción significante en el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas coronarias.

Los compuestos comercializados como agentes anti-obesidad incluyen Orlistat (XENICAL®) y Sibutramina. Orlistat (un inhibidor de lipasa) inhibe directamente la absorción de grasas y tiende a la producción de una gran incidencia de efectos co-laterales desagradables (aunque perjudican relativamente) como diarrea. Sibutramina (un inhibidor de la reabsorción de la mezcla 5-HT/noradrenalina) puede incrementar la presión sanguínea y frecuencia cardíaca en algunos pacientes. Los inhibidores de la reabsorción o liberadores de serotonina fenfluramina (Pondimin®) y dexfenfluramina (Redux™) han mostrado reducir la ingesta de comida y el peso corporal durante un período prolongado (mayor de 6 meses). No obstante, ambos productos se han retirado tras indicios de evidencias preliminares de anomalías en las válvulas cardíacas asociadas con su uso. Existe la necesidad del desarrollo de un agente anti-obesidad seguro.

Los agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT_{2C} no selectivos m-clorofenilpiperazina (mCPP) y trifluorometilenpiperazina (TFMPP) han mostrado reducir la ingesta de comida en ratas (G.A. Kennett and G. Curzon, *Psychopharmacol.*, 1988, **96**, 93-100; G.A. Kennett, C.T. Dourish and G. Curzon, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 141, 429-435) y acelerar la aparición de la sensación de saciedad (S.J. Kitchener and C.T. Dourish, *Psychopharmacol.*, 1994, 113, 369-377). Los descubrimientos recientes de los estudios con mCPP en voluntarios humanos normales y sujetos obesos también han mostrado un descenso de la ingesta de comida. Así, una dosis única de mCPP disminuyó al ingesta de comida en mujeres voluntarias (A.E.S. Walsh *et al.*, *Psychopharmacol.*, 1994, 116, 120-122) y disminuyó el apetito y peso corporal de hombres y mujeres obesos durante el tratamiento subcrónico durante un período de 14 días (P.A. Sargeant *et al.*, *Psychopharmacol.*, 1997, 133, 309-312). La acción anoréxica de mCPP está ausente en los ratones mutantes que no expresan el receptor 5-HT_{2C} (L.H. Tecott *et al.*, *Nature*, 1995, 374, 542-546) y es antagonizado por antagonistas del receptor 5-HT_{2C} SB-242084 en ratas (G.A. Kennett *et al.*, *Neuropharmacol.*, 1997, 36, 609-620). Parece además que mCPP disminuye la ingesta de comida mediante una acción agonista en el receptor 5-HT_{2C}.

Otros compuestos que se han propuesto como agonistas del receptor 5-HT_{2C} para su uso en el tratamiento de obesidad incluye los 1-aminoethyl indoles sustituidos revelados en EP-A-0655440. CA-2132887 y CA-2153937 revelan que los derivados tricíclicos de 1-aminoethylpirrol y derivados tricíclicos de 1-aminoethyl pirazol se unen a los receptores 5-HT_{2C} y se pueden usar en el tratamiento de obesidad. WO-A-98/30548 revela compuestos aminoalquilindazol como agonistas 5-HT_{2C} para el tratamiento de enfermedades del SNC y enfermedades de la regulación del apetito. WO 0035922 revela 2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-onas como agonistas 5HT_{2C}. Los derivados de piperazina aralquiloxicarbonil-sustituidos se han descrito repetidamente como intermediarios sintéticos de piperazina nitrógeno-protégidos (por ejemplo Org. Lett., 2000, 2(8), 1049-1051). La US 5756817 describe compuestos de O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol para el tratamiento de enfermedades del SNC.

Es un objeto de la invención el proporcionar ligandos del receptor 5HT₂ selectivos que actúan directamente para su uso en terapia y particularmente para su uso como agentes anti-obesidad. Otro objeto de esta invención es proporcionar ligandos selectivos que actúan directamente en los receptores 5-HT_{2C}, para su uso en terapia y particularmente para su uso como agentes anti-obesidad. Otro objeto de esta invención es proporcionar ligandos del receptor 5-HT_{2C} selectivos que actúan directamente, preferiblemente agonistas del receptor 5-HT_{2C}, para su uso en terapia y particularmente para su uso como agentes anti-obesidad.

El término “alquilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal con 1 a 10, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal con 1-4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferiblemente metilo, etilo, propilo y isopropilo. Particularmente preferidos son metilo y etilo.

El término “cicloalquilo”, sólo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y preferiblemente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferiblemente ciclo-propilo y particularmente ciclo-pentilo.

El término “alcoxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil-O- en que el término “alquilo” tiene el significado dado anteriormente, tal como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo, preferiblemente metoxilo y etoxilo.

El término “cicloalcoxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo de fórmula cicloalquil-O- en que el término “cicloalquilo” tiene el significado dado anteriormente, tal como ciclohexiloxilo.

El término “carbonilo” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-.

ES 2 306 736 T3

El término “arilo”, sólo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, preferiblemente un grupo fenilo que opcionalmente lleva uno o más, preferiblemente uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, trifluorometilo, amino, alquilo, ariloxilo, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxicarbamoilo, metilenodioxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiaminocarbonilo, dialquaminocarbonilo, hidroxilo, nitro y alcoxilo, en donde alcoxilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. El preferido es fenilo.

El término “ariloxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo de fórmula aril-O- en que el término “arilo” tiene el significado dado anteriormente. Feniloxilo es un ejemplo de tales grupos ariloxilo.

El término “heteroarilo”, sólo o en combinación, significa un anillo aromático de 5 a 10, preferiblemente 5- ó 6-miembros que comprende 1 a 3 átomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como por ejemplo furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo y benzotiadiazolilo. Ejemplos preferidos son piridilo, tienilo, pirazinilo, furilo, isoxazol, (1, 2, 4) oxadiazol y tiazolilo. Particularmente preferidos son piridilo y tienilo.

El término “heteroarylalcoxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alcoxilo tal como se ha definido anteriormente, en donde uno o dos, preferiblemente un átomo de hidrógeno está reemplazado con un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos son piridin-3-ilmetoxilo, isoxazol-4-ilmetoxilo, (1, 2, 4)oxadiazol-3-ilmetoxilo, 3-furilmetoxilo, tien-3-ilmetoxilo, isoxazol-3-ilmetoxilo, tien-2-metoxilo, (2, 1, 3)benzotiadiazolilmethoxilo, 2-tiofen-2-il-ethoxilo, 2-pirrol-1-il-ethoxilo y tiazol-4-ilmetoxilo.

El término “aralquilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se ha definido previamente en que uno o varios, preferiblemente un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo arilo tal como se ha definido previamente. El preferido es bencilo.

El término “anillo carbocíclico de 3- a 8-miembros ” tal como se usa para la definición de R¹ y R² significa un anillo cicloalcano de 3- a 8-miembros, preferiblemente un anillo cicloalcano de 3 a 6 miembros. Ejemplos son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano, preferiblemente ciclopropano.

El término “anillo carbocíclico de 5- a 7-miembros” tal como se usa para la definición de A² significa un anillo cicloalcano con 5 a 7, preferiblemente 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxilo o halógeno. Ejemplos son ciclopentano, metil-ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, dimetil-ciclohexano y cicloheptano preferiblemente ciclohexano.

El término “aralcoxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alcoxilo o cicloalcoxilo tal como se ha definido previamente en que uno o varios, preferiblemente un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo tal como se ha definido previamente. El preferido es benciloxilo.

El término “nitro”, sólo o en combinación, significa un grupo -NO₂.

El término “ciano”, sólo o en combinación, significa un grupo -CN.

El término “alcoxicarbonilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alcoxi-C(O)-, en donde alcoxilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “cicloalcoxicarbonilo”, sólo o en combinación, significa un grupo cicloalcoxi-C(O)-, en donde cicloalcoxilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “ariloxicarbonilo”, sólo o en combinación, significa un grupo ariloxi-C(O)-, en donde ariloxi es tal como se ha definido anteriormente.

El término “aralcoxicarbonilo”, sólo o en combinación, significa un grupo aralcoxi-C(O)-, en donde aralcoxilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “heteroariloxicarbonilo”, sólo o en combinación, significa un grupo heteroaril-O-C(O)-, en donde heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “amino”, sólo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario unido mediante el átomo de nitrógeno, con el grupo amino secundario llevando un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario llevando dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo iguales o diferentes o los dos sustituyentes nitrógeno juntos formando un anillo, tal como, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino etc., preferiblemente amino, dimetilamino y dietilamino y particularmente amino primario.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo y preferiblemente flúor, cloro o bromo y particularmente flúor y cloro.

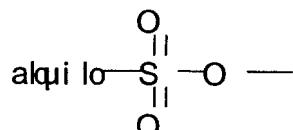
ES 2 306 736 T3

El término “carbamoilo” sólo o en combinación se refiere a un grupo de fórmula $\text{NH}(\text{R}')\text{-C}(\text{O})-$, en donde R' indica hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, adamantilo, alquenilo o alquilo sustituido con halógeno. Preferiblemente R' significa alquilo o aralquilo particularmente preferidos son isopropilo, bencilo y terc-butilo.

5 El término “carbamoiloxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo carbamoil-O-, en donde carbamoilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “alquilsulfoniloxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo

10

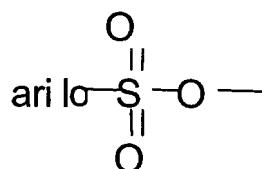


en que alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo es propilsulfoniloxilo.

20

El término “arilsulfoniloxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo

25



30

en que arilo es tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo es fenilsulfoniloxilo.

35

El término “alquenilo”, sólo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un doble enlace carbono-carbono y 1 a 10, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono.

40

El término “alqueniloxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquenil-O-, en donde alquenilo es tal como se ha definido anteriormente.

45

El término “alquinilo”, sólo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada comprendiendo un triple enlace carbono-carbono y 1 a 10, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono.

El término “alquiniloxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquinil-O-, en donde alquinilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “oxo”, sólo o en combinación, significa un grupo =O.

50

Ejemplos de sales farmacéuticamente utilizables de los compuestos de fórmula I son sales con ácidos minerales fisiológicamente compatibles tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluorocáptico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleíco, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. Las sales preferidas de compuestos de fórmula I son sales hidrocloruro, sales succinato y sales fumarato. Los compuestos de fórmula I también pueden formar sales con bases fisiológicamente compatibles. Ejemplos de tales sales son las de metales alcalinos, metales alcalino téreos, amonio y alquilamonio tales como las de Na, K, Ca o tetrametilamonio. El compuesto de fórmula I también puede estar presente en forma de zwitterion.

55

La invención expresamente incluye derivados farmacéuticamente adecuados de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo grupos hidroxilo de compuestos de fórmula I se pueden esterificar. Ejemplos de tales ésteres son formiato, acetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, 2-metilbutirato, isovalerato y N,N-dimetilaminoacetato. Los ésteres preferidos son acetato y N,N-dimetilaminoacetato.

60

65 También se incluyen los solvatos útiles farmacéuticamente de compuestos de acuerdo con la fórmula I tal como por ejemplo hidratos. La solvatación se puede efectuar en el curso del proceso de elaboración o puede tener lugar por ejemplo como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación).

ES 2 306 736 T3

El término “inhibidor de lipasa” se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo orlistat y lipstatina tal como se describe en la patente de EEUU No. 4.598.089 son potentes inhibidores de lipasas. Lipstatina es un producto natural de origen microbiano, y orlistat es el resultado de la hidrogenación de la lipstatina. Otros inhibidores de lipasas incluyen una clase de compuestos comúnmente llamados Panclicinas. Las Panclicinas son análogos de orlistat (Mutoh *et al*, 1994). El término “inhibidor de lipasa” se refiere también a inhibidores de lipasa unidos a polímeros por ejemplo descritos en la solicitud de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Esos polímeros se caracterizan en que han estado sustituidos con uno o más grupos que inhiben las lipasas. El término “inhibidor de lipasa” también comprende sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de lipasa” preferiblemente se refiere a orlistat.

Orlistat es un conocido compuesto útil en el control o prevención de obesidad e hiperlipidémia. Ver, Patente de EEUU No. 4.598.089, de 1 de Julio de 1986, que también revela procesos para elaborar orlistat y la patente de EEUU No. 6.004.996, que revela composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas adecuadas se describen por ejemplo en las Solicitudes de Patente Internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. Procesos adicionales para la preparación de orlistat se revelan en las Publicaciones de Solicituds de Patentes Europeas Nos. 185.359, 189.577, 443.449, y 524.495.

Orlistat es administrado preferiblemente oralmente desde 60 a 720 mg por día en dosis divididas en dos o tres veces por día. Se prefiere desde 180 a 360 mg, más preferiblemente 360 mg por día de un inhibidor de lipasa administrado a un sujeto, preferiblemente en dosis divididas en dos o, particularmente, tres veces por día. El sujeto es preferiblemente un humano obeso o con sobrepeso, esto es un humano con un índice de masa corporal de 25 o mayor. Generalmente, se prefiere que el inhibidor de lipasa se administre alrededor de una o dos horas después de la ingestión de la comida con grasas. Generalmente, para la administración de un inhibidor de lipasa tal como se ha descrito anteriormente se prefiere que el tratamiento sea administrado a un humano que tenga un fuerte historial familiar de obesidad y que tenga un índice de masa corporal de 25 o mayor.

Orlistat se puede administrar a humanos en composiciones orales convencionales, tales como, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina duras y blandas, emulsiones o suspensiones. Ejemplos de vehículos que se pueden usar para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras son lactosa, otros azúcares y alcohol-azúcares como sorbitol, manitol, maltodextrina, u otros excipientes; surfactantes tales como laurilsulfato sódico, Brij 96, o Tween 80; disgregantes como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz o derivados del mismo; polímeros como povidona, crosppovidona; talco; ácido esteárico o sus sales y similares. Vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes recubridores y antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente apreciadas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas de dosis unitarias y se pueden preparar por cualquier método conocido en el campo farmacéutico. Preferiblemente, orlistat se administra de acuerdo a la formulación mostrada en los Ejemplos y en la Patente de EEUU No. 6.004.996, respectivamente.

Los compuestos de fórmula I pueden contener varios centros asimétricos y se pueden presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos de diastereoisómeros. Las formas ópticamente activas se puede obtener por ejemplo por resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un eluyente o adsorbente quiral).

El término “átomo de carbono asimétrico (C*) indica un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración “R” o “S”.

Los preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde

R¹ y R² son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3- a 8-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo;

R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo;

A¹ es oxígeno o azufre, en donde en caso de A¹ es oxígeno y A² es fenilo sin sustituir uno de R¹, R², R³ y R⁴ no es hidrógeno;

A² es arilo, heteroarilo o cicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxcarbonilo, cicloalcoxcarbonilo, ariloxcarbonilo, aralcoxcarbonilo, heteroariloxcarbonilo y carbamoilo, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, alcoxcarbonilo, cicloalcoxi-carbonilo, ariloxcarbonilo, aralcoxcarbonilo y heteroariloxcarbonilo

están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno y nitro,

o dos sustituyentes de arilo, heteroarilo o cicloalquilo formando junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5- a 7-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxilo o halógeno;

n es 1 ó 2 y

m es cero.

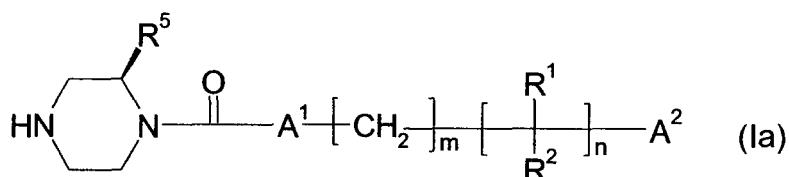
Los compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula I son aquellos, en donde R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo.

Otro objeto de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en donde R^3 y R^4 son hidrógeno.

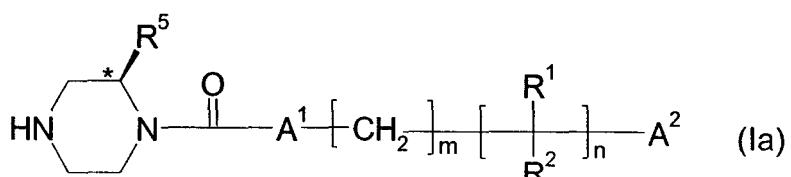
Los preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^3 y R^4 son ambos alquilo. También son preferidos los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R^3 y R^4 son metilo. Particularmente preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R^3 y R^4 son metilo y ambos grupos metilo tienen la configuración cis. Los preferidos son los derivados cis-2,6-dimetilpiperazina de fórmula I, en donde R^3 y R^4 son metilo y R^1 , R^2 , A^1 , A^2 , m y n son tal como se han definido anteriormente.

Otro objeto preferido de la invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde uno de R^3 y R^4 es metilo o etilo y el otro es hidrógeno.

Particularmente preferidos son los compuestos quirales de fórmula (Ia),



en donde R^5 es alquilo, particularmente, metilo o etilo y R^1 , R^2 , A^1 , A^2 , m y n son tal como se han definido antes. La fórmula Ia indica que el átomo de carbono asimétrico C^* tiene la configuración R.



50 Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en donde A^1 es azufre. Particularmente se prefieren aquellos, en donde A^1 es oxígeno.

55 También se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3- a 8-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo. Una realización particularmente preferida de la invención comprende compuestos de fórmula I, en donde R^1 y R^2 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y arilo, preferiblemente hidrógeno, metilo y fenilo. Más preferidos son aquellos compuestos, en donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno.

60 Se prefieren los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en donde A^2 es arilo, heteroarilo o cicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno a cuatro, particularmente se prefiere de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aloxicarbonilo, cicloaloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, carbamoilo, cicloalcoxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, carbamoiloxilo, heteroarilalcoxilo, alqueniloxilo, tetrahidrofuranilalcoxilo, alquimiloxilo y cicloalquilalcoxilo, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, aloxicarbonilo, cicloaloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, cicloalcoxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, heteroarilalcoxilo, alqueniloxilo, tetrahi-

drofuranylalcoxilo, alquiniloxilo y cicloalquilalcoxilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno, nitróxido, trifluorometilo, alcoxilo sustituido con de uno a tres halógeno, tiofenilo, arilo, amino, alquilcarbonilo y ariloxilo, o dos sustituyentes de arilo, heteroarilo o cicloalquilo forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5- a 7-miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo y halógeno.

Así mismo se prefieren los compuestos de la presente invención, en donde A^2 es fenilo, naftalenilo, cicloalquilo, piridilo, tienilo, pirazinilo o furilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno a cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, ciano, nitróxido, amino, alcoxicanilonilo, cicloalcoxicanilonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicanilonilo, heteroariloxicarbonilo y carbamoilo, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, alcoxicanilonilo, cicloalcoxicanilonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicanilonilo y heteroariloxicarbonilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno y nitróxido,

o dos sustituyentes de arilo, heteroarilo o cicloalquilo forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5- a 7-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxilo o halógeno.

Los preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde A^2 es fenilo, naftalenilo, ciclohexilo, piridilo o tienilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, ciano, nitróxido, amino, alcoxicanilonilo, cicloalcoxicanilonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicanilonilo, heteroariloxicarbonilo y carbamoilo, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, alcoxicanilonilo, cicloalcoxicanilonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicanilonilo y heteroariloxicarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno y nitróxido. Particularmente se prefieren los ejemplos de los sustituyentes anteriores de fenilo, naftalenilo, ciclohexilo, piridilo y tienilo son trifluorometoxilo, fluoro, cloro, bromo, nitróxido, fenilmetoxilo, trifluorometoxilo, metilo, terc-butilo, difluorometoxilo, ciano, metoxicarbonilo, benciloxilo, fluoro-benciloxilo, clorobenciloxilo y nitrobenciloxilo.

Particularmente se prefieren los compuestos de fórmula I en donde A^2 es fenilo, naftalenilo, ciclohexilo, piridilo o tienilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, arilo, alcoxilo, aralcoxilo, ciano, nitróxido, alcoxicanilonilo, en donde alquilo, alcoxilo, aralcoxilo y alcoxicanilonilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y nitróxido.

Otro aspecto preferido de la invención son compuestos de fórmula I, en donde A^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco, preferiblemente uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, arilo, alcoxilo, aralcoxilo, ciano, nitróxido, alcoxicanilonilo, en donde alquilo, alcoxilo y aralcoxilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y nitróxido.

Otro objeto preferido de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde n es 1.

Otro objeto preferido de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde A^2 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxilo, carbamoilo, heteroarilalcoxilo, alquiniloxilo, alquiniloxilo y cicloalquilalcoxilo, en donde alcoxilo, heteroarilalcoxilo y alquiniloxilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y halógeno. Particularmente, se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde A^2 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, cloro, difluorometoxilo, propoxilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxilo, 2-propeniloxilo, 5-pentiloxilo, ciclopripilmetoxilo, 2-propiniloxilo y $NH(R')-C(O)-O-$, en donde R' es isopropilo, bencilo o terc-butilo.

Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde m es cero.

Ejemplos de compuestos preferidos de fórmula I son:

60 Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
 Éster 3,4-difluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
 Éster 4-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
 65 Éster 4-bromo-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
 Éster 2-trifluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;

ES 2 306 736 T3

éster 2-cloro-5-nitro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
5 éster bifenil-4-ilmetílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 3-metoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
10 éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
15 éster naftalen-2-ilmetílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster naftalen-1-ilmetílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
20 éster 2-metil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
25 éster 2,6-dicloro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 4-terc-butil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
30 éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-4-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico ;
35 éster 4-fluoro-2-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 4-difluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2,4-dimetil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
40 éster ciclohexilmétílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 4-cloro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
45 éster 3-ciano-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-metoxicarbonil-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-ciano-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
50 éster 2-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster S-(4-benciloxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
55 éster S-(4-bromo-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
éster S-(4-trifluorometoxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
éster S-(4-fluoro-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
60 éster S-(2,4-difluoro-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
éster S-(4-metoxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
65 éster S-(2,4-dimetil-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
éster S-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;

ES 2 306 736 T3

éster S-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carbotioico;
éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
5 éster 4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 4-metoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
10 éster benzhidrílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 1-fenil-etílico del ácido (RS)-piperazina-1-carboxílico;
15 éster fenetílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico;
éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
20 éster 2-(2-tienil)etílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico;
éster S-[4-(3-nitrobencíl)oxi]bencílico del ácido piperazina-1-carbotioico;
25 éster 3-(2-fenetíloxi)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico
3-[2-(3-clorofenil)]etoxibencilo piperazina-1-carboxilato;
éster 6-(2-fluoro-bencíloxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
30 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-bromo-2-fluorobencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de bencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-clorobencilo;
35 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluorobencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-propilbencilo;
40 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(etilamino)carbonil]-oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-cloroethyl)amino]-carbonil]oxibencilo;
45 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(butilamino)carbonil]-oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-propilamino)-carbonil]oxibencilo;
50 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(bencilamino)carbonil]-oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-metilbencíl)amino]-carbonil]oxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-difluoro-metoxibencilo;
55 éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
60 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-etyl-2-fluorobencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-pentilbencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(terc-butilamino)-carbonil]oxibencilo;
65 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,5-difluoro-bencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,3-difluoro-bencilo;

ES 2 306 736 T3

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-bencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,4-dimetil-bencilo;
5 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(propilamino)carbonil]-oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(ciclohexilamino)-carbonil]oxibencilo;
10 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-difluorometoxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 3-benciloxi-bencilo;
15 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-fluorometoxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de (+/-)-S-4-[(2-butilamino)-carbonil]oxibencilo;
20 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(ciclopentilamino)-carbonil]oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(1-adamantilamino)-carbonil]oxibencilo;
25 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-propenilamino)-carbonil]oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(fenilamino)carbonil]-oxibencilo;
30 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[[4-(2-propilfenil)-amino]carbonil]oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de (+/-)-S-4-[[1-feniletil)-amino]carbonil]oxibencilo;
35 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[[[(4-etoxicarbonil)-fenil]amino]carbonil]oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[[[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]carbonil]oxibencilo;
S-4-[[[(4-difluorometoxifenil)amino]carbonil]oxibencil-piperazina-1-tiocarboxilato;
40 4-metilbencilo cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato;
2-etylpirazina-1-carboxilato de (+/-)-4-difluorometoxi-bencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[[[(4-metoxifenil)-amino]carbonil]oxibencilo;
45 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[[[(3-metilbencil)amino]-carbonil]oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[[[(4-metoxibencil)-amino]carbonil]oxibencilo;
50 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(2-propil)oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-(2-oxo-2-feniletoxi)-bencilo;
55 2-etylpirazina-1-carboxilato de (R)-4-difluorometoxi-bencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-bencenosulfonil-oxibencilo;
2-etylpirazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-propoxibencilo;
60 2-etylpirazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-difluorometoxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-metoxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 3-difluoro-metoxibencilo;
65 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-propanosulfonil-oxibencilo;
éster 2,6-difluoro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-propoxibencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-4-difluoro-metoxibencilo;

ES 2 306 736 T3

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-benciloxi-2-fluorobencilo;
5 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-fenil)propoxibencilo;
piperazina-1-carboxilato de 4-bromo-2-fluorobencilo;
10 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(2-propenil)oxibencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-difluorometoxibencilo;
15 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-difluorometoxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-etoxi-2-fluorobencilo;
20 piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-propoxibencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-propoxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-propoxibencilo;
25 piperazina-1-carboxilato de 5-butoxi-2-fluorobencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-5-butoxi-2-fluorobencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-butoxi-2-fluorobencilo;
éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
30 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-metilpropil)-oxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-cloro-6-fluorobencilo;
35 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluorobencilo;
2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (R,R)-4-difluorometoxibencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo;
40 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-(ciclo-hexilmetil)oxi-2-fluorobencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-fenil)etoxibencilo;
45 piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-fenil)propoxi-bencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-(3-fenil)propoxibencilo;
50 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-fenil)propoxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-trifluorometilbencil)oxibencilo;
cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-piridilmetil)oxibencilo;
55 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-piridilmetil)oxibencilo;
2-metil-piperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(2-piridilmetil)oxibencilo;
60 2-metil-piperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(3-piridilmetil)oxibencilo;
éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (+/-)-2-metil-piperazina-1-carboxílico;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-terc-butilaminocarboniloxi-2-fluorobencilo;
65 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(4-difluorometoxibencil)oxibencilo;
éster 2,6-difluoro-4-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;

ES 2 306 736 T3

éster 2,6-difluoro-4-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-metil-piperazina-1-carboxílico;

5 éster 2,6-difluoro-4-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-fluorobencil)oxibencilo;

10 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3,4-difluorobencil)oxibencilo;

cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2,4-difluorobencil)oxibencilo;

15 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3,4-difluorobencil)oxibencilo;

cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-furilmethyl)oxibencilo;

20 2-ethyl-piperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(3-furilmethyl)oxibencilo;

éster 2,6-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido (+/-)-piperazina-1-carboxílico;

25 éster 2-fluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido (+/-)-piperazina-1-carboxílico;

cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-tienilmethyl)oxibencilo;

30 piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-tienilmethyl)-oxibencilo;

2-metil-piperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-(3-tienilmethyl)oxibencilo;

35 2-ethyl-piperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(3-tienilmethyl)oxibencilo;

éster 2,6-difluoro-4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

40 éster 2,6-difluoro-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

45 2-ethylpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-2-fluoro-5-(2-propenyl)oxibencilo;

piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propenyl)-oxibencilo;

50 piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(2-tienilmethyl)-oxibencilo;

2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-(2-tienilmethyl)oxibencilo;

55 éster 2,6-difluoro-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 5-butilamino-carboniloxi-2-fluorobencilo;

60 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propinyl)oxibencilo;

cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 5-(5-[2,1,3]-benzotiadiazolilmethyl)oxi-2-fluorobencilo;

65 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-fluorobencil)oxibencilo;

2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-pentiloxibencilo;

cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 5-(ciclo-propilmetil)oxi-2-fluorobencilo;

éster 2-fluoro-5-(2-tiofen-2-il-ethoxy)-bencílico del ácido (R)-2-metil-piperazina-1-carboxílico;

60 éster 3-bromo-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

éster 2,4-difluoro-2'-metoxi-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

65 éster 2,4-difluoro-3',4'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

éster 2,4-difluoro-3'-hidroxi-4'-metoxi-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

éster 3'-amino-2,4-difluoro-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

ES 2 306 736 T3

éster 4'-acetil-2,4-difluoro-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
éster 3'-acetil-2,4-difluoro-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
5 éster 2,6-difluoro-3-metil-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
10 éster 4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
15 éster 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-butoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
20 éster 4-etoxy-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-5-metoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
25 éster 5-etoxy-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-5-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 5-butoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
30 éster 2-fluoro-5-pentiloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-5-(3-metil-butoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 5-benciloxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
35 éster 2-fluoro-5-fenetiloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-5-(2-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-5-(3-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
40 éster 2-fluoro-5-(2-pirrol-1-il-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 5-ciclopropilmetoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 5-ciclobutilmetoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
45 éster 5-ciclohexilmetoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 5-(2-ciclohexil-etoxy)-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-5-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
50 éster 5-aliloxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-5-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 5-(2-etoxy-etoxy)-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
55 éster 2-fluoro-5-(3-fenoxy-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-3-metoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;
éster 3-etoxy-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico;

ES 2 306 736 T3

éster 2,6-difluoro-3-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 3-butoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
5 éster 2,6-difluoro-3-pentiloxi-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-3-(3-metil-butoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
10 éster 3-benciloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-3-(3-fenil-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
15 éster 2,6-difluoro-3-(4-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-3-(3-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
20 éster 2,6-difluoro-3-(2-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 3-(3,3-dimetil-butoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-3-(2-pirrol-1-il-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
25 éster 3-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 3-ciclobutilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 3-(2-ciclohexil-etoxy)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
30 éster 2,6-difluoro-3-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 3-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-3-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
35 éster 3-(2-etoxy-etoxy)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-3-(3-fenoxi-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 1-[2-fluoro-5-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
40 éster 1-[2,6-difluoro-3-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-ciclopropilmetoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
45 éster 2-cloro-6-fluoro-4-etoxy-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
50 éster 4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
55 éster 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-6-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;
60 éster 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-Etil-piperazina-1-carboxílico.

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos de fórmula I son:

65 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;

ES 2 306 736 T3

éster 4-difluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
5 éster 4-cloro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
éster S-(4-benciloxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
10 éster S-(2,4-difluoro-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
éster S-(4-metoxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico;
15 éster S-[4-(4-fluoro-benciloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carbotioico;
éster 4-(4-fluoro-benciloxi)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico;
éster 2-(2-tienil)etílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
20 éster 2-fluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-bromo-2-fluorobencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-propilbencilo;
25 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(butilamino)carbonil]-oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-propilamino)-carbonil]oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(bencilamino)-carbonil]oxibencilo;
30 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-difluoro-metoxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-ethyl-2-fluoro-bencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de S-4-[(terc-butilamino)-carbonil]oxibencilo;
35 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-bencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-difluorometoxibencilo;
40 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 3-benciloxi-bencilo;
cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencilo;
45 2-ethylpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-4-difluorometoxi-bencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-(2-oxo-2-feniletoxi)-bencilo;
2-ethylpiperazina-1-carboxilato de (R)-4-difluorometoxi-bencilo;
50 2-methylpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-propoxibencilo;
2-methylpiperazina-1-carboxilato de (R)-4-difluorometoxi-bencilo;
55 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-propoxibencilo;
éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
60 2-methylpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo;
2-methylpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-pentiloxibencilo;
65 cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de 5-(ciclopropil-metil)oxi-2-fluorobencilo;
éster 4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;

ES 2 306 736 T3

éster 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
5 éster 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 5-aliloxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
10 éster 3-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-ciclopropilmethoxy-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
15 éster 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

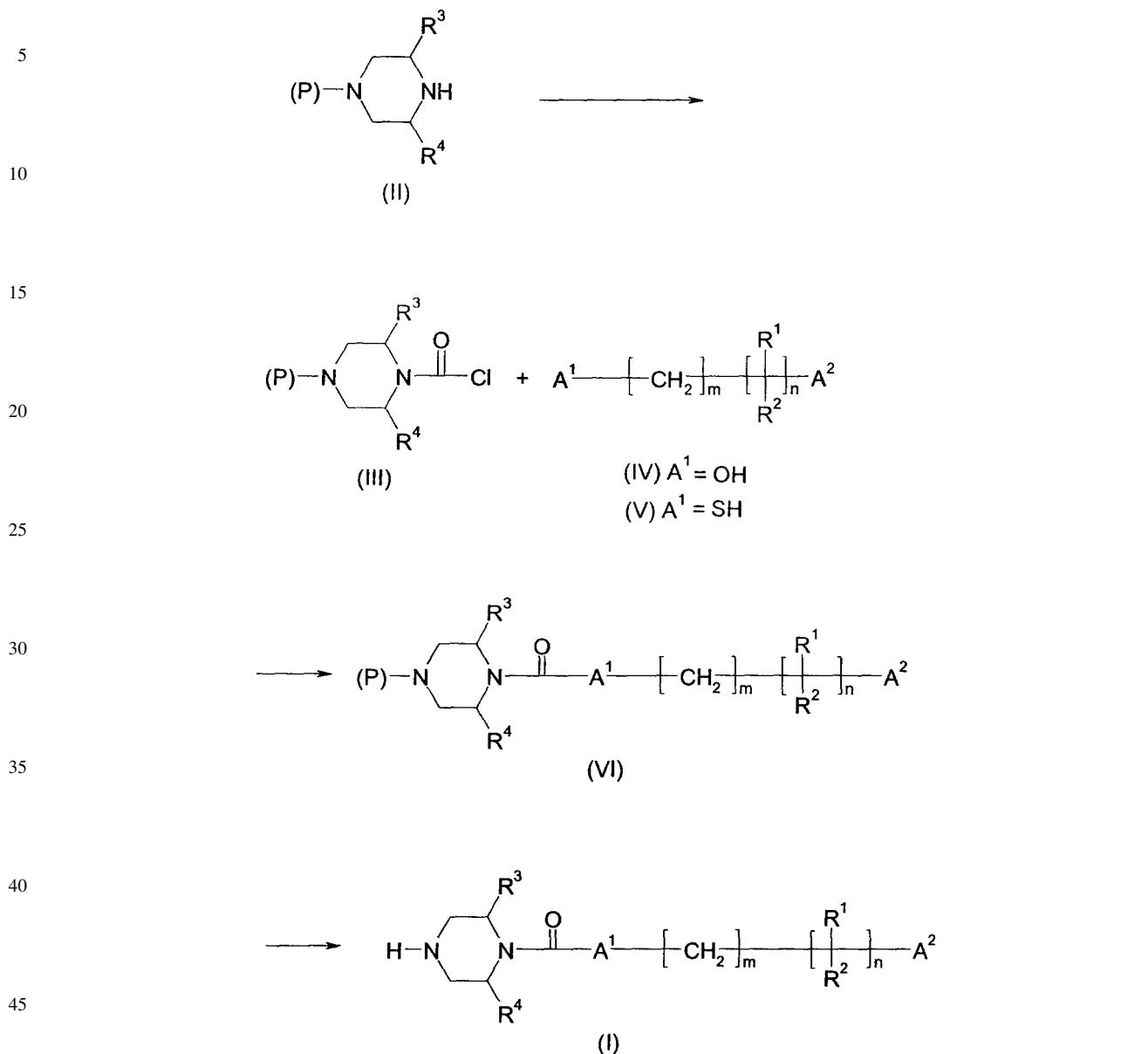
20 Los compuestos más preferidos de acuerdo con la fórmula I son:

piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-propilamino)-carbonil]oxibencilo;
piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(bencilamino)carbonil]-oxibencilo;
25 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(terc-butilamino)-carbonil]oxibencilo;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencilo;
30 2-ethylpiperazina-1-carboxilato de (R)-4-difluorometoxi-bencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-propoxibencilo;
35 éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo;
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-pentil-oxibencilo;
40 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-(ciclopropil-metil)oxi-2-fluorobencilo;
éster 4-ciclopropilmethoxy-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
45 éster 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
50 éster 4-ciclopropilmethoxy-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
éster 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico y
55 éster 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

Procesos para la elaboración de compuestos de acuerdo con la fórmula I son objeto de la presente invención. Los
60 sustituyentes e índices usados en los siguientes esquemas tienen el significado dado anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de fórmula (I) donde R¹ a R⁴, A¹, A² y n son tal como se han definido anteriormente se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 1.

Esquema de reacción 1



50 Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar mediante reacción del cloruro de carbamoilo de piperazina (III) con un alcohol (IV) o tiol (V) en presencia de una base apropiada tal como hidruro sódico, trietilamina, PS-BEMP o piridina en un solvente tal como acetonitrilo, N-metilpirrolidinona, dimetil formamida, tetrahidrofurano o diclorometano. La piperazina se puede proteger usando un grupo protector adecuado (P) por ejemplo terc-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmoxicarbonilo, alioxocarbonilo, trimetilsililo, 3,4-dimetoxibencilo y tritilo, preferiblemente terc-butoxicarbonilo y 9-fluorenil-moxicarbonil. Estos grupos protectores también pueden unirse a una resina de polímeros, por ejemplo, tritilo enlazado con poliestireno-PEG.

55 El cloruro de carbamoilo de piperazina protegido (III) se puede sintetizar a partir de una piperazina protegida (II) por tratamiento con un reactivo como fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una base tal como piridina en un solvente apropiado, por ejemplo diclorometano. Cuando sea necesario, las piperazinas protegidas (II) se pueden sintetizar a partir de monoalquil- o dialquil-piperazinas disponibles comercialmente mediante el tratamiento con reactivos conocidos para introducir el grupo protector deseado por ejemplo di-terc-butilo dicarbonato o 9-fluorenilmethyl cloroformiato. La protección de las piperazinas también se puede realizar por unión covalente del nitrógeno de la piperazina apropiado a la resina polimérica, por ejemplo, la resina poliestireno-PEG-hidroxitritilo en el caso de que P = tritilo, usando métodos conocidos en el campo. Las mono o dialquil-piperazinas se pueden preparar por aquellos entendidos en el campo mediante una variedad de métodos que incluyen, pero no se limitan a: reducción de mono o dialquiltriazinas usando por ejemplo hidrogenación catalítica o disoluciones de reactivos metálicos; alquilación de etilen diamina y análogos alquilados con por ejemplo compuestos 1,2-dihaloetano alquilados, compuestos

1,2-etanodiol alquilo sustituidos o compuestos etano-1,2-dialquilsulfonato alquilo sustituidos; reducción de una 2,5-dicetopiperazina monoalquilo sustituida con por ejemplo borhidruro de sodio o litio o hidruro de aluminio litio.

El alcohol (IV) está disponible comercialmente o alternativamente se puede sintetizar mediante la reducción de un aldehído, ácido carboxílico, derivado de éster o amida con un reactivo tal como borhidruro de sodio o litio o hidruro de aluminio litio en un solvente apropiado o alternativamente mediante adición de Grignard de haluros de alquil- o aril-magnesio o nucleófilos alquil- o aril-litio en aldehídos o ésteres carboxílicos o amidas. Los aldehídos, ácidos carboxílicos, ésteres y amidas están disponibles comercialmente o se sintetizan de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entendidos en el campo. Tales métodos incluyen pero no se limitan a la formilación de un arilo o heteroarilo que contiene material de partida, sustitución nucleofílica vicaria, hidrólisis de un haluro de alquilo u oxidación de un grupo aril-metilo (tolilo).

Tioles de fórmula (V) se pueden preparar a partir de (IV) mediante una variedad de métodos por ejemplo desplazamiento de un derivado activado del hidroxilo de (IV) con un nucleófilo de azufre tal como ácido tiolacético seguido de tratamiento con un agente reductor tal como hidruro de aluminio litio. Los derivados hidroxilo activados incluyen pero no se limitan a mesilatos, tosilatos y activación *in situ* con compuestos fósforo tales como trifenilfosfina.

Tioles de fórmula (V) se pueden reemplazar por xantogenatos, que se pueden preparar *in situ* a partir de un alcohol (IV) con disulfuro de carbono y una base tal como hidróxido de sodio o potasio en un solvente tal como tetrahidrofuran o acetona.

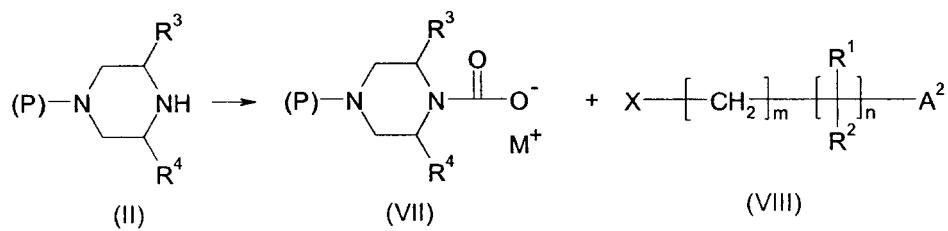
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) por reacción con un reactivo conocido mediante eliminación selectiva del grupo protector (P) por ejemplo terc-butoxicarbonilo, trifenilmetilo y 3,4-dimetoxibencilo se pueden eliminar usando un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético y 9-fluorenilmoxicarbonilo se puede eliminar con tratamiento con una base tal como morfolina.

Se puede preparar alternativamente compuestos de fórmula (I) donde $A^1 = O$ mediante el esquema de reacción (2) que sigue a continuación.

30

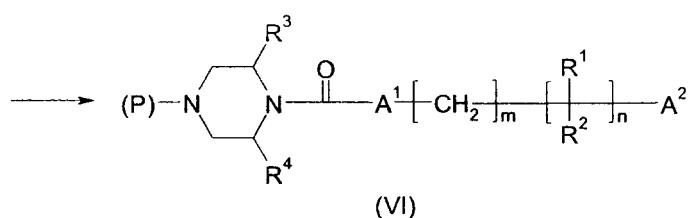
Esquema de reacción 2

35



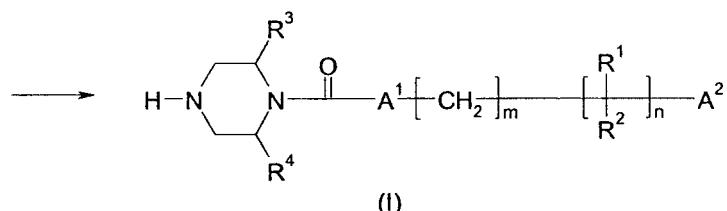
40

45



50

55



60

Reacción de la piperazina (II) con dióxido de carbono en presencia de una base tal como tetraalquilamonio (para alquilo preferiblemente etilo o butilo) hidrogenocarbonato o hidruro de potasio o butil-litio o un metal tal como litio puede producir el piperazina-carboxilato (VII). El tratamiento de (VII) con un haluro (VIII) (X indica Cl, Br o I) en un solvente adecuado puede dar un compuesto de fórmula (VI) donde $A^1 = O$. Los haluros de fórmula (VIII) se pueden sintetizar si no están disponibles comercialmente mediante métodos conocidos en el campo. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a: conversión de un alcohol de fórmula (IV) donde $A^1 = O$ mediante tratamiento con trifenilfosfina

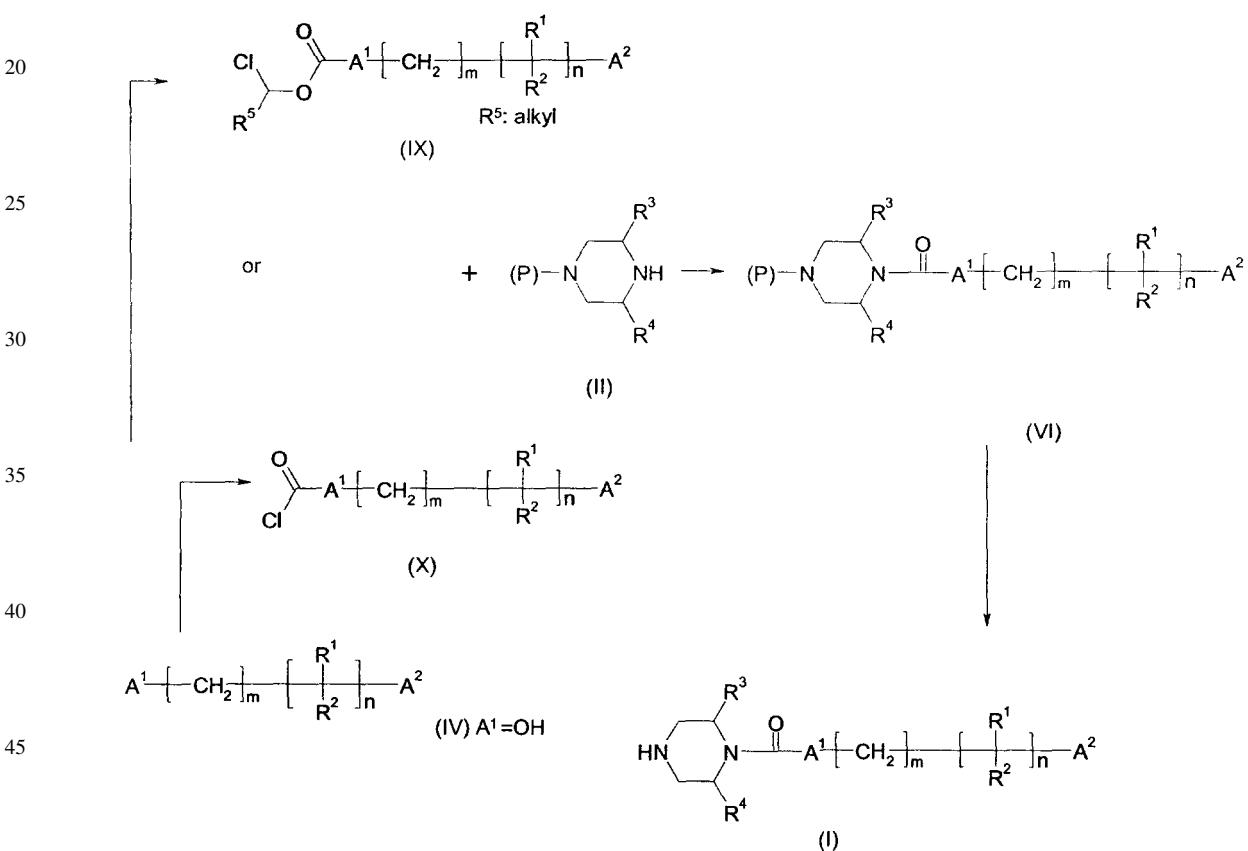
y un halógeno tal como bromo; formación y desplazamiento de un alquilo o arilsulfonato tal como mesilato o tosilato con una sal de haluro tal como bromuro de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano o acetona y halogenación de un compuesto aralquilo o heteroaralquilo con un reactivo tal como N-bromosuccinimida opcionalmente en presencia de un co-reactivo tal como AIBN (2,2'-azobisisobutironitrilo) o peróxido de benzoílo. Los compuestos de fórmula 5 (VI) se pueden transformar en compuestos de fórmula (I) mediante métodos tal como se describen en el Esquema de reacción 1.

Si, en cualquiera de los otros procesos mencionados aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y los grupos sustituyentes unidos a A^2 son otros que el requerido, el grupo sustituyente se puede convertir en el sustituyente deseado por métodos conocidos. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y los grupos sustituyentes unidos a A^2 pueden necesitar también protección contra las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la reacción. En tal caso, el grupo protector se puede eliminar tras haber completado la reacción. 10

Alternativamente los compuestos de fórmula (I) donde $A^1 = O$ se pueden preparar mediante el Esquema de reacción (3) siguiente.

15

Esquema de Reacción 3



50 Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar mediante reacción de la piperazina (II) con un derivado activado (IX) o (X) del alcohol (IV) opcionalmente en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, PS-BEMP o piridina en un solvente tal como acetonitrilo, N-metilpirrolidinona, dimetil formamida, tetrahidrofurano o diclorometano. 55 La piperazina se puede proteger usando un grupo protector adecuado (P) por ejemplo terc-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, trimetilsililo, 3,4-dimetoxibencilo y tritilo, preferiblemente terc-butoxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

60 El derivado activado de (IX) se puede sintetizar de acuerdo con el alcohol (IV) con 1-cloroalquilo cloroformiato, preferiblemente 1-cloroetilo cloroformiato, en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, PS-BEMP o piridina en un solvente tal como acetonitrilo, N-metilpirrolidinona, dimetil formamida, tetrahidrofurano o diclorometano.

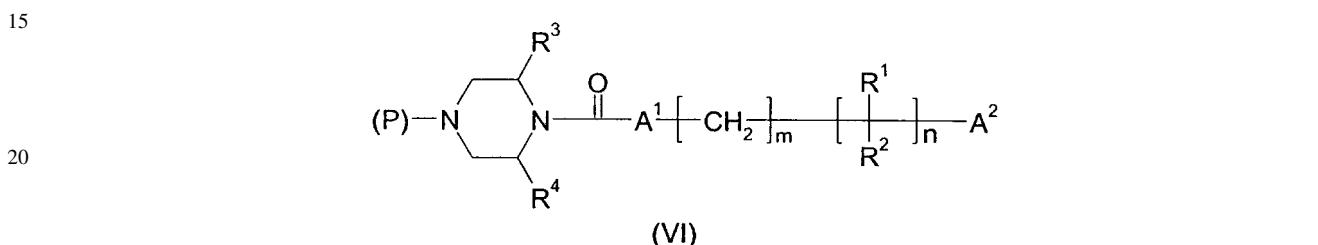
65 El derivado activado (X) está disponible comercialmente o bien se puede sintetizar a partir del alcohol (IV) por tratamiento con un reactivo tal como fosgeno, difosgeno, o trifosgeno, opcionalmente en presencia de una base tal como piridina, en un solvente apropiado, por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) por reacción con un reactivo conocido para eliminar selectivamente el grupo protector (P) por ejemplo terc-butoxicarbonilo y 3,4-dimeto-

xibencilo se pueden eliminar usando un ácido tal como ácido trifluoroacético y 9-fluorenilmetoxicarbonilo se puede eliminar mediante tratamiento con una base tal como morfolina.

Los procesos tal como se han descrito anteriormente se pueden llevar a cabo para dar un compuesto de la invención en la forma de una base libre o en forma de una sal de adición ácida. Si el compuesto de la invención se obtiene en forma de una sal de adición ácida, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de adición ácida. Inversamente, si el producto del proceso es una base libre, una sal de adición ácida, particularmente una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, se puede obtener por disolución de la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratamiento de la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos básicos.

Otro objeto de la presente invención es el proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que comprende la desprotección de un compuesto de acuerdo con la fórmula



25 en donde R¹ a R⁴, A¹, A², m y n son tal como se han definido anteriormente y (P) es un grupo protector de nitrógeno. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno son terc-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, trimetilsililo, 3,4-dimetoxibencilo y tritilo, preferiblemente terc-butoxicarbonilo y 9-fluorenilmethoxi-carbonilo.

30 Otro aspecto preferido de esta invención son los siguientes intermediarios:

Éster terc-butílico del ácido cis-4-clorocarbonil-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;
 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del éster terc-butílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 35 éster 2-fluoro-bencílico del éster terc-butílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster terc-butílico del ácido 4-(4-benciloxi-bencilsulfanilcarbonil)-piperazina-1-carboxílico;
 40 éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-benciloxi)-bencilsulfanilcarbonil]-piperazina-1-carboxílico;
 éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del éster 4-benciloxi-bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 45 éster 4-(4-fluoro-benciloxi)-bencílico del éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster 4-metoxi-bencílico del éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del éster benzhidrilico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 50 éster 1-fenil-efílico del éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (RS)-Piperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster terc-butílico del éster 5-(2-cloropiridil)metílico del ácido cis-2,6-Dimetilpiperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster terc-butílico del éster 5-[2-(3-clorobenciloxi)]piridil-metílico del ácido cis-2,6-Dimetilpiperazina-1,4-dicar-
 55 boxílico;
 éster terc-butílico del éster 5-[2-(3-clorobenciloxi)]piridil-metílico del ácido Piperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster terc-butílico del ácido [(4-terc-Butil-dimetilsiloxi)bencilsulfanilcarbonil]-piperazina-4-carboxílico;
 60 éster terc-butílico del éster (3-terc-butildimetilsiloxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster terc-butílico del éster (3-hidroxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 éster terc-butílico del éster 3-(2-feniletoxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico;
 65 4-(4-Fluoro-benciloxi)-fenil-metanotiol;

éster 1-cloro-etílico del éster 4-benciloxi-bencílico del ácido (RS)-carbónico;
éster 4-(4-fluoro-benciloxi)-bencílico del éster 1-cloro-etílico del ácido (RS)-carbónico;
5 éster 4-metoxi-bencílico del éster 1-cloro-etílico del ácido (RS)-carbónico;
éster 1-cloro-etílico del éster benzhidrilico del ácido (RS)-carbónico;
10 éster 1-fenil-etílico del éster 1-cloro-etílico del ácido ilo (RS)-carbónico.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I como sustancias terapéuticamente activas también son objeto de la invención.

15 También objeto de la invención son compuestos de fórmula I tal como se describen anteriormente para la producción de medicamentos para la prevención de enfermedades que están causadas por trastornos asociados con el receptor 5-HT₂, particularmente con el subtipo 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} o 5-HT_{2c}. El más preferido es el subtipo 5-HT_{2c}.

20 De este modo un objeto de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo terapéuticamente inerte.

Otro objeto de la invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula I para la producción de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos alimentarios y obesidad.

25 Otro objeto de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para la producción de medicamentos para el tratamiento de diabetes mellitus, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas, diabetes relacionadas con el uso de esteroides, diabetes tipo III, hiperglicemia, complicaciones diabéticas y resistencia a la insulina.

30 Particularmente, otro objeto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I para la producción de medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo II.

Un objeto de la invención es el uso de compuestos de acuerdo con la fórmula I para la producción de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos del sistema nervioso central, trastornos cardiovasculares, trastornos 35 gastrointestinales, diabetes insipidus y apnea de sueño.

Particularmente un objeto de la invención es el uso anterior, en donde los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan de depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivos-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña 40 y otras condiciones asociadas con dolor cefálico u otro tipo de dolor, alta presión intracranial, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánico, trastornos mentales en niños, agresividad, trastornos en la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónico, adicción a drogas, fármacos y alcohol, bulimia, anorexia nerviosa, tensión premenstrual, trauma, ataque, enfermedades neurodegenerativas, encefalitis y meningitis.

45 Otra realización de la presente invención es el uso anteriormente mencionado de los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde la enfermedad cardiovascular es trombosis.

También preferente es el uso mencionado de los compuestos de fórmula I, en donde la enfermedad gastrointestinal 50 es la disfunción de la motilidad gastrointestinal.

Otro objeto de la invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, cuando se elaboran de acuerdo con el procedimiento descrito.

55 Otra realización de la presente invención es un método para el tratamiento y la prevención de trastornos del sistema nervioso central, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, diabetes insipidus, y apnea del sueño, cuyo método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I tal como se describe. También se prefiere este método, en donde los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan de depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones asociadas 60 con dolor cefálico u otro dolor, alta presión intracranial, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en niños, agresividad, trastornos en la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a drogas, fármacos y alcohol, bulimia, anorexia nerviosa, tensión premenstrual, trauma, ataque, enfermedad neurodegenerativa, encefalitis y meningitis.

Un propósito preferido de la invención es un método para el tratamiento y prevención de trastornos alimentarios y obesidad, cuyo método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

Otro propósito de la presente invención es un método para el tratamiento y la prevención de trastornos seleccionados de diabetes mellitus, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes secundaria a enfermedad pancreática, diabetes relacionada con el uso de esteroides, diabetes de tipo III, hiperglicemia, complicaciones diabéticas y resistencia a la insulina, cuyo método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I. Particularmente preferido es el método anterior para el tratamiento y prevención de diabetes de tipo II.

Particularmente preferido es un método para el tratamiento y prevención de diabetes de tipo II.

Otro propósito preferido es un método para el tratamiento de obesidad en un humano en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a un humano de una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente activa de un inhibidor de lipasa, particularmente, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

También es un propósito de la invención el método tal como se ha descrito anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial.

Otro propósito de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que también recibe tratamiento con un inhibidor de lipasa y particularmente, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.

20

Otro propósito de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de diabetes mellitus, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas, diabetes relacionada con el uso de esteroides, diabetes de tipo III, hiperglicemia, complicaciones diabéticas y resistencia a la insulina en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa y particularmente, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.

25

Particularmente preferido es el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de la diabetes de tipo II en un paciente que también recibe tratamiento con un inhibidor de lipasas y particularmente, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

30

También un propósito de la invención es la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un vehículo terapéuticamente inerte y además una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas, en particular, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

35

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento (incluyendo tratamiento preventivo) de trastornos asociados con la función del receptor 5-HT₂. Los compuestos deben actuar como agonistas o antagonistas del receptor. Preferiblemente, los compuestos se pueden usar en el tratamiento (incluyendo tratamiento preventivo) de trastornos asociados con la función del receptor 5-HT_{2b} y/o 5-HT_{2c}. Preferiblemente, los compuestos se pueden usar en el tratamiento (incluyendo tratamiento preventivo) de trastornos donde se necesite un agonista del receptor 5-HT_{2c}.

40

Las composiciones de la presente invención se pueden formular mediante un método convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente inertes. Así, los compuestos activos de la invención se pueden formular para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) transdérmica o rectal en la forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

45

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden coger forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas mediante métodos convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes agregantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); excipientes (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato magnésico, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato de almidón de maíz); o agentes humectantes (por ejemplo laurilo sulfato). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos conocidos en el campo. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener forma, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constituirse con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo metilo o propilo p-hidroxibenzoatos o ácido sóblico).

50

Para la administración bucal la composición puede coger forma de comprimidos o pastillas formuladas por métodos convencionales.

55

Los compuestos activos de la invención se pueden formular para administración parenteral para inyección, incluyendo el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas simples unitarias por ejemplo en ampollas o en contenedores multi-dosis, con un agente conservante. Las composiciones pueden coger forma de suspensión, solución o emulsión en vehículos acuosos o aceitosos, y podrá contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes.

ES 2 306 736 T3

Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo para su reconstitución con el vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención también se puede formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, con bases de supositorios convencionales tales como mantequilla de coco u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se distribuyen convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un contenedor con una bomba con espray que se presiona o comprime por el paciente o como en la presentación de un espray con aerosol a partir de un contenedor presurizado o un nebulizador, con el uso del propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar mediante una válvula que libera la cantidad deseada. El contenedor presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador se puede formular de modo que contenga una mezcla de polvos de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

La dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para administración oral, parenteral o bucal a un humano adulto para el tratamiento de condiciones referidas anteriormente (por ejemplo, obesidad) es 0,1 a 500 mg del ingrediente activo por unidad de dosis que se puede administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

La invención será descrita ahora en detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Se apreciará que la invención se describe tan sólo mediante la realización del ejemplo y la modificación de detalles se puede realizar sin salir del alcance de la invención.

Procedimientos del ensayo

1. Unión a los receptores de serotonina

La unión de los compuestos de fórmula (I) a los receptores de serotonina se determinó *in vitro* mediante métodos estándar. Las preparaciones se investigaron de acuerdo con los ensayos dados a continuación.

Método (a): Para la unión al receptor 5-HT_{2C}, los receptores 5-HT_{2C} se marcaron con [³H]-5-HT. La afinidad de los compuestos por los receptores 5-HT_{2C} en una línea celular CHO se determinó de acuerdo con el procedimiento de D. Hoyer, G. Engel y H.O. Kalkman, *European J. Pharmacol.*, 1985, 118, 13-23.

Método (b): Para la unión al receptor 5-HT_{2B} los receptores 5-HT_{2B} se marcaron con [³H]-5-HT. La afinidad de los compuestos por los receptores humanos 5-HT_{2B} en una línea celular CHO se determinó de acuerdo con el procedimiento de K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels y H. Lubbert, *FEBS Lett.*, 1994, 342, 85-90.

Método (c): Para la unión al receptor 5-HT_{2A} los receptores 5-HT_{2A} se marcaron con [¹²⁵I]-DOI. La afinidad de los compuestos por los receptores 5-HT_{2A} en una línea celular CHO se determinó de acuerdo con el procedimiento de D. J. McKenna y S. J. Peroutka, *J. Neurosci.*, 1989, 9, 3482-90.

La actividad determinada así del compuesto del Ejemplo se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

50	Compuesto	Método (a)	Método (b)	Método (c)
		Ki (2C) / nM	Ki (2B) / nM	Ki (2A) / nM
55	32	15	370	6
60	22	44	4000	44
65	63	33	8300	550
	121	15	8400	200

ES 2 306 736 T3

Los valores preferidos de Ki (2C) están por debajo 10000 nM; especialmente se prefieren unos valores de Ki (2C) por debajo de 1000 nM, en particular se prefieren los valores de Ki (2C) por debajo de 100 nM. Más preferidos son los valores de Ki (2C) por debajo de 50 nM.

5 2. Actividad Funcional

La actividad funcional de los compuestos de fórmula (I) se ensayó usando un lector de placas Imaging Fluorimétrico (FLIPR). Las células CHO que expresaron los receptores 5-HT_{2C} humanos o los 5-HT_{2A} humanos se contaron y se pusieron en placas de 96 micropocillos estándar en el día antes de proceder al ensayo para dar una monocapa confluyente. Las células entonces se tiñeron con el colorante sensible a calcio, Fluo-3-AM. El colorante que sobró se eliminó usando una lavadora automática de células para dar un volumen total de 100 μ L/pocillo de tampón del ensayo (solución salina compensada Hanks que contiene 20 mM Hepes y 2,5 mM probenecida). El fármaco (disuelto en 50 μ L del tampón del ensayo) se añadió en un flujo de 70 μ L/segundo a cada pocillo de la placa FLIPR de 96 pocillos mientras se medía la fluorescencia. Las medidas se realizaron a intervalos de 1 segundo y la máxima señal fluorescente se midió (aprox 10-15 segundos tras la adición de fármaco) y se comparó con la respuesta producida por 10 μ M 5-HT (definido como el 100%) la que se expresó como porcentaje de respuesta (eficacia relativa). Las curvas de respuesta a la dosis se realizaron usando Grafpad Prism (Graph Software Inc.).

20 TABLA 2

25	Compuesto	h5-HT _{2C}		h5-HT _{2A}	
		EC50 (nM)	Eficacia Relativa (%)	EC50 (nM)	Eficacia Relativa (%)
30	32	38	65	560	22
	22	100	56	220	24
35	63	33	74	370	25
	121	22	91	550	11

40 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad en el receptor h5-HT_{2C} en el rango de 10.000 a 0,1 nM.

Las actividades preferentes en el receptor h5-HT_{2C} están por debajo de 10000 nM; especialmente se prefieren por debajo de 1000 nM, particularmente se prefieren las actividades por debajo de 100 nM. La actividad más preferida en el receptor h5-HT_{2C} está por debajo de 50 nM.

45 Los compuestos de fórmula (I) tienen la máxima actividad funcional en el receptor h5-HT_{2C} en el rango de 0 a 100%.

50 La actividad funcional máxima preferida en el receptor h5-HT_{2C} tal como se ha descrito anteriormente está alrededor del 30%; especialmente se prefiere por encima del 50%, particularmente se prefieren por encima del 60%. La actividad funcional máxima más preferida en el receptor h5-HT_{2C} está por encima de 70%.

55 3. Regulación del comportamiento alimentario

La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula (I) se ensayó mediante la capacidad de regular el comportamiento alimentario ensayando el consumo de alimentos en animales privados de comer tal como sigue.

60 Los compuestos se ensayaron mediante administración intensa. Cada estudio utilizó una serie de sujetos promedio (normalmente n=8) y comparó los efectos del agente a ensayar con aquéllos del vehículo y un control positivo.

65 El fármaco anoréxico d-fenfluramina normalmente sirve como control positivo. La vía de administración del fármaco, el volumen de fármaco y el intervalo de inyección de fármaco dependen de los compuestos usados. Una masa húmeda gustosa, elaborada por adición de comida de laboratorio en polvo y agua en una relación 1:2 y mezclando hasta obtener una consistencia fina, se presentó en recipientes de vidrio de 120 mL durante 60 minutos cada día. La ingesta se midió pesando antes y después de cada sesión. Se tuvo el cuidado de recoger toda la comida derramada. Se dejó que los animales se habituaran a esta comida masa húmeda durante 10 días. Tras la administración del fármaco, se permite a los animales el consumo de esta masa húmeda. El consumo de comida se ensayó en puntos de tiempo pre-

determinados (normalmente, 1, 2 y 4 horas tras la administración). Los datos sobre la ingesta de comida se sometieron a un análisis por un modo de la varianza (ANOVA) con el fármaco como factor entre los diversos sujetos. Se repetía un efecto principal significante al realizar el ensayo de Dunnett con el fin de evaluar que tratamiento(s) eran significativamente diferentes del control. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando Statistica Software, Version 5.0 (Statsoft Inc.) y Microsoft Excel 7.0 (Microsoft Corp.).

La actividad determinada así del Ejemplo indica que los compuestos mantenían una hipofágia significante 3 horas tras una dosis de 30 mg/kg por la boca.

10 Ejemplos

Abreviaciones

15 PS-BEMP: 2-terc-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazo-fosforina en poliestireno

PS-NH2: 4-(Aminometil)-poliestireno

TBME: terc-butil metil éter

20 Materiales de partida

El éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico se preparó siguiendo un procedimiento modificado del documento DE 25 50 111, Rhone-Poulenc.

25 El éster terc-butílico del ácido (+/-) 4-clorocarbonil-2-ethylpiperazina-1-carboxílico se preparó usando el método descrito en DE 2550111 de acuerdo con el siguiente procedimiento:

30 A una solución agitada de dihidrocloruro de 2-ethylpiperazina (J. Org. Chem., 1987, 52(6), 1045, 5,0 g) y trietilamina (9,3 ml) en DCM (50 ml) a 0°C se añadió di-terc-butil-dicarbonato (6,5 g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, se lavó sucesivamente con agua, una solución diluida de hidróxido sódico, agua y salmuera entonces se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite transparente (5,1 g); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,78 (1H, m), 3,71 (1H, d, J 12,5 Hz), 2,81 (1H, dt, J 11,5, 2,5 Hz), 2,69 (1H, t, J 10,5 Hz), 2,48 (1H, td, J 11,5, 3 Hz), 2,29 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,31 (1H, dd, J 7,5, 6 Hz), 1,25 (1H, dd, J 7,5, 6 Hz) y 0,87 (3H, t, J 7 Hz); GC (150°C-10 min-320°C) 93%, 5,13 min.

35 El éster terc-butílico del ácido (+/-) 4-clorocarbonil-2-ethylpiperazina-1-carboxílico: una solución de (RS) 4-terc-butoxicarbonil-2-ethylpiperazina (3,95 g) y piridina (1,64 ml) en DCM (35 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de trifosgeno (2,1 g) en DCM (100 ml) a 0°C bajo Ar. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min entonces se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La solución orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en isohexano, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite transparente (3,73 g) que se usó sin necesidad de purificación adicional; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 4,39-3,80 (4H, m), 3,39-2,69 (3H, m), 1,66 (2H, m), 1,47 (9H, s), 0,96 (2,7H, d, J 7 Hz) y 0,89 (0,3H, d, J 7 Hz); GC (150°C-10 min-320°C) 83%, 8,72 min.

45 El éster terc-butílico del ácido (+/-) 4-clorocarbonil-2-metilpiperazina-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (R) 4-clorocarbonil-2-metilpiperazina-1-carboxílico se prepararon de acuerdo con el método anterior a partir de 2-metilpiperazina y (R) 2-metilpiperazina racémicos respectivamente que están disponibles comercialmente.

50 El hidrogenocarbonato de tetrabutilamonio se preparó tal como se describe en St. C. Cheng, Ch. A. Blaine, M.G. Hill, K.R. Mann, Inorg. Chem. 35, 7704 (1996); C. Venturello, R. D'Aloisio, Synthesis 1985, 33.

N-Boc-piperazina está disponible comercialmente.

55 N-Fmoc-piperazina hidrobromuro está disponible comercialmente.

El alcohol 4-(4-Fluorobencílico)-bencílico está disponible comercialmente.

4-(4-Fluoro-bencílico)-fenil-metanetiol se preparó en analogía con S. Vetter, Synth. Commun. 28, 3219 (1998).

60 cis-N-Boc-2,6-dimetilpiperazina se preparó tal como se describe en A. Muehlebach, P. Pino, Helv. Chim. Acta 73, 839 (1990).

El alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

65 A una solución agitada de 3,5-difluorofenol (14,5 g) y hidróxido potásico (85%, 7,4 g) en agua (30 mL) a 60°C se añadió gota a gota durante 1 hora una solución acuosa de formaldehído (37%, 15,3 mL) en agua añadida (30 mL). La mezcla se enfrió a 40°C, se agitó durante 18 horas entonces se enfrió a 0°C. La mezcla se acidificó cuidadosamente con HCl conc. Durante ese tiempo apareció un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C entonces

ES 2 306 736 T3

se filtró. El sedimento filtrado se lavó con agua en hielo y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (8,1 g, 46%); δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10,23 (1H, m, OH), 6,44 (1H, t, J 4 Hz), 6,39 (1H, t, J 4 Hz), 4,95 (1H, t, J 5,5 Hz, OH) y 4,38 (2H, d, J 5,5 Hz); HPLC (XTERRA, MeOH-NH₄OAc, 50% → 80%) 94% (0,62 min).

5 El alcohol 2-Fluoro-5-hidroxibencílico se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente:

2-Fluoro-5-hidroxibenzaldehído: a una solución agitada de 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (18,3 g) en diclorometano (200 mL) a 0°C se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1M, 120 mL, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h entonces se concentró en un volumen de ~50 mL y se partieron entre acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se lavó (agua), se secó (sulfato magnésico) y se concentró para dar un aceite de color rojo (22,7 g). El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM → DIPE) para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color rosa (9,9 g, rendimiento 59%);

10 Alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico: a una solución agitada de 2-fluoro-5-hidroxibenzaldehído (4,1 g) en metanol (50 mL) a 0°C se añadió en porciones borhidruro sódico (0,55 g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora entonces se partieron entre agua (200 mL) y acetato de etilo (2 x 200 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó (salmuera), se secó (sulfato magnésico) y se concentró para dar el alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó dejándolo reposar toda la noche (4,1 g, rendimiento 95%);

15 20 Alternativamente el alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico: a una solución agitada de 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (1,0 g) en tolueno (30 mL) a 0°C bajo Ar se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (1,0 M, tolueno, 3,2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min entonces se calentó a 100°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató gota a gota mediante adición de acetato de etilo (5 mL), metanol (2 mL) y agua (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 min entonces se partieron entre ácido clorhídrico diluido (30 mL) y acetato de etilo (2 x 30 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con isohexano-DCM (10:1) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,56 g, 61%); δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,24 (1H, m, OH), 6,90 (1H, dd, J 10, 9 Hz), 6,85 (1H, q, J 3 Hz), 6,60 (1H, m), 5,15 (1H, m, OH) y 4,46 (2H, s); HPLC (XTERRA, 20/50, 280 nm) 93% (1,09 min).

(R) 2-Metil-piperazina, (RS) 2-metilpiperazina y (RS) 2-etylpirperazina se cargaron en soportes de fase sólida usando el siguiente procedimiento:

35 Una mezcla de la resina de poliestireno-PEG-hidroxitritilo (4 g, NovaBiochem, carga 0,26 mmol/g, 1,04 mmol), cloruro de acetilo destilado al momento (5 mL, 56 mmol) y tolueno (50 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h entonces se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó tres veces cada uno con tolueno, THF, diclorometano y tolueno de nuevo. La resina se usó en el próximo paso inmediatamente.

40 A un tubo de 20 mL de fase sólida se añadió aproximadamente la mitad de la resina del paso anterior (2 g, 0,52 mmol) y THF seco (10 mL). El tubo se agitó durante 10 minutos entonces el solvente se eliminó por filtración con succión. Se añadió más THF (10 mL) y (R) 2-metilpiperazina (0,18 g, 1,8 mmol) y la mezcla se cerró y se agitó durante 18 horas. El solvente se eliminó por filtración con succión y la resina se lavó secuencialmente tres veces con THF, metanol, diclorometano y THF otra vez, entonces se secó al vacío.

45 45 El piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencílico se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente adaptado de: M.R. Tremblay *et al*, Bioorg. Med. Chem., (1999), 7, 1013-1023.

50 4-(terc-butildimetilsiloxi)-benzaldehído: a una solución agitada de 4-hidroxibenzaldehído (25,0 g, 205 mmol) en DMF seco (200 mL) se añadió imidazol (28,0 g, 410 mmol) y TBDMS-Cl (32,4 g, 215 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente entonces se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 x 300 mL) y diclorometano (2 x 300 mL). El combinado de fases orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El aceite bruto se purificó por filtración a través de gel de sílice (eluyendo con hexano-EtOAc, 95:5) para dar el producto en forma de un aceite incoloro (48,0 g, 99%).

55 55 Alcohol 4-(terc-Butildimetilsiloxi)-bencílico: a una solución agitada de 4-(terc-butildimetilsiloxi)-benzaldehído (48,0 g, 203 mmol) en metanol (200 mL) a 0°C se añadió borhidruro sódico (11,6 g, 305 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 45 min. Se añadió agua (200 mL) y el metanol se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se extrajo con éter (2 x 200 mL) y acetato de etilo (2 x 200 mL). El combinado de fases orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se usó sin necesidad de purificación adicional (48 g, cuantitativa).

60 65 Ácido etanotioico, éster S-[4-(terc-butildimetil-siloxi)bencílico]: A una solución agitada eficientemente se añadió una solución de trifenilfosfina (81 g, 309 mmol) en THF (200 mL) azodicarboxilato de dietilo (62,5 g, 309 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 min, tras ese tiempo se obtuvo un precipitado de color blanco. El alcohol 4-(terc-butildimetilsiloxi)-bencílico bruto (48 g) en THF (100 mL) y ácido tiolacético (36,1 g, 474 mmol) se añadió gota a gota mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. La reacción se agitó durante toda la noche mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por

ES 2 306 736 T3

cromatografía flash en columna [SiO₂: isohexano-acetato de etilo (9:1)] para dar el producto en forma de un aceite viscoso de color marrón (30,7 g, 50%).

5 4-(terc-Butildimetsiloxi)-bencenometanotiol: a una solución agitada de ácido etanotioico, éster S-[4-(terc-bu-
tildimetsiloxi)bencílico] (30,7 g, 104 mmol) en THF seco (300 mL) a 0°C bajo una atmósfera de argón se añadió
hidruro de aluminio litio (5,9 g, 156 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a 0°C. La mezcla se paró por adición
cuidadosa de EtOAc entonces agua. El pH se llevó a 5 con una solución acuosa de 10% HCl y la disolución resultante
se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y el combinado de fases orgánicas se lavó sucesivamente con
10 la sal de Rochelle, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto en forma de un aceite de
color verde (22,1 g, 84%).

15 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-(terc-butil-dimetilsiloxi)bencílico: a una solución agitada de 4-(terc-butildimetsiloxi)-bencenometanotiol (10,5 g, 41 mmol) y trietilamina (69 mmol, 9,6 mL) en THF (500 mL) a 0°C se añadió 4-terc-butoxicarbonil-1-clorocarbonil-piperazina (8,56 g, 34 mmol) y DMAP (6,9 mmol, 0,84 g). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 3 h entonces se puso en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). El combinado de extractos orgánicos se lavó con agua (250 mL) entonces salmuera (500 mL), entonces se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un aceite de color marrón. La cromatografía [SiO₂: 90/10, hexano/EtOAc] dió el producto en forma de aceite de color amarillo que cristalizó al dejarlo reposar (13,4 g, 85%): punto de fusión 53-54°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,18 (6H, s), 0,96 (9H, s), 1,46 (9H, s), 3,42-3,51 (8H, m),
20 4,12 (2H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,5 Hz) y 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).

25 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencílico: a una solución agitada de 4-terc-butoxi-
carbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-(terc-butil-dimetilsiloxi)bencílico (10 g, 22 mmol) en THF (100 mL) se
añadió una solución de TBAF en THF (1 N, 24 mL, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
40 min entonces se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). El combinado de extracciones
orgánicas se lavó sucesivamente con agua (250 mL) y salmuera (500 mL) entonces se secó (MgSO₄), se filtró y se
concentró para dar un aceite de color marrón. La trituración con EtOAc/hexano proporcionó el producto en forma de un
30 sólido de color blanco (3,7 g, 47%): ¹H-NMR (400 MHz, ⁶DMSO) 9,32 (1H, m), 7,11dt (2H, t, J 8,5, 2,5 Hz),
6,67 (2H, t, J 8,5, 2,5 Hz), 4,02 (2H, s), 3,43 (4H, m), 3,33 (4H, m) y 1,40 (9H, s).

35 Todos los otros materiales de partida y reactivos están disponibles comercialmente a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

35 Hidrocloruro del éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico.

40 Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del éster terc-butílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: a una solución de 192 mg (1,0 mmol) de alcohol 4-trifluorometoxibencílico en 5 ml de acetonitrilo se añadió 652 mg (1,5 mmol) PS-
BEMP y 373 mg (1,5 mmol) éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h entonces se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de acetonitrilo, se añadió 666 mg (4,5 mmol) PS-NH₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras filtración y evaporación el producto
45 bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con hexano/AcOEt 50:50: 180 mg sólido cristalino incoloro.
¹H-NMR (CDCl₃): 1,45 s, 9H, 3,35-3,55 m, 8H, 5,14 s, 2H, 7,20 d, 2H y 7,40 d, 2H, AB-sistema.

50 Hidrocloruro del éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico: Una solución de 174 mg (0,49 mmol) de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del éster terc-butílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico en 4,9 ml 1,5 M HCl/Et₂O y 0,98 ml de MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La evaporación de la mezcla de reacción proporcionó 189 mg de un polvo incoloro. ¹H-NMR (⁶DMSO): 3,10 m, 4H y 3,62 m, 4H; 5,13 2, 2H; 7,40 d, 2H y 7,53 d, 2H, AB-sistema; 9,2 br, 2H. MS (ISP): 305,2 (M+H)⁺.

55 En analogía con el Ejemplo 1 se prepararon los siguientes carbamatos de los Ejemplos 2-24 a partir del material de partida dado que está disponible comercialmente o se describe en la literatura:

Ejemplo 2

60 Hidrocloruro del éster 3,4-difluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 3,4-difluorobencílico; MS (ISP): 257,1 MH⁺.

Ejemplo 3

65 Hidrocloruro del éster 4-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 4-fluorobencílico; MS (ISP): 239,3 MH⁺.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 4

5 Hidrocloruro del éster 4-bromo-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 4-bromo-bencílico; MS (ISP): 299,1 MH^+ .

Ejemplo 5

10 Hidrocloruro del éster 2-trifluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2-trifluorometoxi-bencílico; MS (ISP): 305,2 MH^+ .

Ejemplo 6

15 Hidrocloruro del éster 2-cloro-5-nitro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2-cloro-5-nitro-bencílico; MS (ISP): 300,3 MH^+ .

Ejemplo 7

20 Hidrocloruro del éster 2-cloro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2-cloro-bencílico; MS (ISP): 255,1 MH^+ .

Ejemplo 8

25 Hidrocloruro del éster bifenil-4-ilmetílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de 4-bifenilmetanol; MS (ISP): 297,3 MH^+ .

Ejemplo 9

30 Hidrocloruro del éster 3-metoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 3-metoxibencílico; MS (ISP): 250,2 MH^+ .

Ejemplo 10

35 Hidrocloruro del éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 3-(trifluorometil)-bencílico; MS (ISP): 289,2 MH^+ .

Ejemplo 11

40 Hidrocloruro del éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 4-(trifluorometil)-bencílico; MS (ISP): 289,1 MH^+ .

Ejemplo 12

45 Hidrocloruro del éster naftalen-2-ilmetílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de 2-naftaleno-metanol; MS (ISP): 271,3 MH^+ .

Ejemplo 13

55 Hidrocloruro del éster naftalen-1-ilmetílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de 1-naftaleno-metanol; MS (ISP): 271,3 MH^+ .

Ejemplo 14

60 Hidrocloruro del éster 2-metil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2-metil-bencílico; MS (ISP): 235,4 MH^+ .

65

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 15

Hidrocloruro del éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,4-diclorobencílico; MS (EI): 288,0 M⁺.

5

Ejemplo 16

Hidrocloruro del éster 2,6-dicloro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-diclorobencílico; MS (ISP): 289,1 MH⁺.

Ejemplo 17

Hidrocloruro del éster 4-terc-butil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 4-terc-butil-bencílico; MS (ISP): 277,3 MH⁺.

Ejemplo 18

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico; MS (ISP): 307,2 MH⁺.

Ejemplo 19

Hidrocloruro del éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,4-difluorobencílico; MS (ISP): 257,1 MH⁺.

Ejemplo 20

Hidrocloruro del éster 2-cloro-4-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2-cloro-4-fluorobencílico; MS (ISP): 273,2 MH⁺.

35

Ejemplo 21

Hidrocloruro del éster 4-fluoro-2-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 4-fluoro-2-trifluorometil-bencílico; MS (ISP): 307,3 MH⁺.

Ejemplo 22

Hidrocloruro del éster 4-difluorometoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 4-difluorometoxi-bencílico; MS (ISP): 287,2 MH⁺.

Ejemplo 23

Hidrocloruro del éster 2,4-dimetil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,4-dimetil-bencílico; MS (ISP): 248,2 MH⁺.

Ejemplo 24

Hidrocloruro del éster ciclohexilmétílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de hidroximetilciclohexano; MS (EI): 226,3 M⁺.

60

Ejemplo 25

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico.

El éster 2-fluoro-bencílico del éster terc-butílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: Una solución de 4,47 g de N-Boc-piperazina en 40 ml de acetonitrilo se saturó con dióxido de carbono seco gas a temperatura ambiente. A esta solución se añadió gota a gota en 5 min. una solución de 8,50 g (28 mmol) de hidrogenocarbonato de terabutilamonio (se secó a 50°C a 0,1 mbar durante 1 h) en 30 ml de acetonitrilo, y entonces se hizo burbujear dióxido de carbono

ES 2 306 736 T3

gas en la solución en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió gota a gota 2,90 g (20 mmol) de cloruro de 2-fluorobencilo en 5 min. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h la mezcla de reacción se evaporó, se añadió 150 ml de agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice con hexano/AcOEt 50:50 proporcionó

5 4,29 g de éster 2-fluoro-bencílico del éster terc-butílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico en forma de polvo incoloro. ¹H-NMR(CDCl₃): 1,46 s, 9H; 3,35-3,55 m, 8H; 5,21 s, 2H; 7,02-7,20 m, 2H y 7,27-7,45 m, 2H. MS (EI): 338,1 M⁺.

10 Hidrocloruro del éster 2-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico: Preparado en analogía al Ejemplo 1. Polvo incoloro, ¹H-NMR (CDCl₃): 3,18 sbr, 4H y 3,85 sbr, 4H; 5,21 s, 2H; 7,03-7,22 m, 2H y 7,30-7,46 m, 2H; 10,1 br, 2H. MS (ISP): 239,3 (M+H)⁺.

15 En analogía al Ejemplo 25 se prepararon los siguientes carbamatos de los Ejemplos 26-31 a partir del material de partida dado que está disponible comercialmente o se describe en la literatura:

15

Ejemplo 26

20

Hidrocloruro del éster 4-cloro-bencílico del ácido cis-2,6-Dimetil-piperazina-1-carboxílico.

20

Preparado en analogía al Ejemplo 25 con cis-N-Boc-2,6-dimetil-piperazina y cloruro de 4-cloro-bencilo. Polvo incoloro, ¹H-NMR (d₆-DMSO): 1,30 d 7,2 Hz, 6H; 3,0-3,25 m, 4H y 4,2-4,4 m, 2H; 5,11 s, 2H; 7,35-7,55 AB-sistema, 4H; 9,5 br, 2H. MS (ISP): 283,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 27

30

Éster 3-ciano-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de 1-Boc-cis-3,5-dimetil-piperazina y bromuro de 3-ciano-bencilo; MS (ISP): 274,3 MH⁺.

30

Ejemplo 28

35

Hidrocloruro del éster 4-metoxicarbonil-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de 1-Boc-cis-3,5-dimetil-piperazina y metilo 4-(bromometil)-benzoato; MS (ISP): 307,3 MH⁺.

Ejemplo 29

40

Hidrocloruro del éster 4-ciano-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de bromuro de 4-ciano-bencilo; MS (ISP): 246,3 MH⁺.

Ejemplo 30

45

Hidrocloruro del éster 2-trifluorometil-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de éster 2-trifluorometil-bencílico del ácido metanosulfónico que se preparó a partir de alcohol 2-trifluorometil-bencílico y cloruro de metanosulfonilo siguiendo un procedimiento de un libro de texto; MS (ISP): 289,2 MH⁺.

50

Ejemplo 31

55

Hidrocloruro del éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de bromuro de 4-cloro-2-fluoro-bencilo; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 3,07 m, 4H y 3,59 m, 4H, piperazina-H; 5,13 s, 2H, OCH₂; MS (ISP): 273,2 MH⁺.

Ejemplo 32

60

Hidrocloruro del éster S-(4-benciloxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico.

65

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-benciloxi-bencilsulfanilcarbonil)-piperazina-1-carboxílico: Bajo argón se disolvieron 84 mg (1,5 mmol) de KOH sólido a temperatura ambiente en 214 mg (1 mmol) de alcohol 4-(benciloxi)-bencílico y 0,5 ml de acetona. Entonces se añadió 76 mg (1,1 mmol) de disulfuro de carbono y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió 323 mg (1,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico y la mezcla se calentó a radiofrecuencia durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 3 ml de agua y se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera a pH 7, se secó con Na₂SO₄ y se

evaporó. La purificación del producto bruto mediante HPLC preparativa en una columna PRO C18 con un gradiente H₂O/MeCN proporcionó 87 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bencíloxi-bencilsulfanilcarbonil)-piperazina-1-carboxílico en forma de polvo incoloro. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,46 s, 9H; 3,40-3,65 m, 8H; 4,13 s, 2H; 5,04 s, 2H; 6,90 d, 2H y 7,25-7,48 m, 7H.

5 Hidrocloruro del éster S-(4-bencíloxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico: Una solución de 86 mg (0,19 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-bencíloxi-bencilsulfanilcarbonil)-piperazina-1-carboxílico en 2,2 ml 1,5M HCl/Et₂O y 0,45 ml abs. MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La evaporación de la mezcla de reacción proporcionó 64 mg del producto en forma de polvo incoloro. ¹H-NMR(d₆-DMSO): 3,03-3,17 m, 4H y 3,58-3,73 m, 4H; 4,09 s, 2H; 5,08 s, 2H; 6,95 d, J = 7,5 Hz, 2H y 7,26 d, J = 7,5 Hz, 2H (AB-sistema) y 7,30-7,50 m, 5H; 9,2 br, 2H. MS (ISP): 343,2 (M+H)⁺.

10 En analogía al Ejemplo 32 se pueden preparar los siguientes tiocarbamatos de los Ejemplos 33-39 a partir del material de partida dado que está disponible comercialmente o se describe en la literatura:

15

Ejemplo 33

20 Hidrocloruro del éster S-(4-bromo-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico se preparó a partir de alcohol 4-bromobencílico; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 3,10 m, 4H y 3,68 m, 4H, piperazina-H; 4,12 s, 2H, SCH₂; MS (ISP): 317,1 MH⁺.

25

Ejemplo 34

25 Hidrocloruro del éster S-(4-trifluorometoxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico se preparó a partir de alcohol 4-trifluorometoxi-bencílico; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 3,12 m, 4H y 3,70 m, 4H, piperazina-H; 4,21 s, 2H, SCH₂; MS (ISP): 321,3 MH⁺.

30

Ejemplo 35

30 Hidrocloruro del éster S-(4-fluoro-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico se preparó a partir de alcohol 4-fluoro-bencílico; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 3,10 m, 4H y 3,68 m, 4H, piperazina-H; 4,14 s, 2H, SCH₂; MS (ISP): 255,1 MH⁺.

Ejemplo 36

40 Hidrocloruro del éster S-(2,4-difluoro-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico se preparó a partir de alcohol 2,4-difluoro-bencílico; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 3,10 m, 4H y 3,68 m, 4H, piperazina-H; 4,14 s, 2H, SCH₂; MS (ISP): 273,2 MH⁺.

Ejemplo 37

45 Hidrocloruro del éster S-(4-metoxi-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico se preparó a partir de alcohol 4-metoxi-bencílico; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 3,10 m, 4H y 3,67 m, 4H, piperazina-H; 3,72 s, 3H, OCH₃; 4,09 s, 2H, SCH₂; MS (ISP): 267,3 MH⁺.

50

Ejemplo 38

50 Hidrocloruro del éster S-(2,4-dimetil-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico se preparó a partir de alcohol 2,4-dimetilbencílico; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 2,23 s, 3H y 2,27 s, 3H, 2 x CH₃-aril; 3,10 m, 4H y 3,66 m, 4H, piperazina-H; 4,10 s, 2H, SCH₂; MS (ISP): 265,3 MH⁺.

Ejemplo 39

60 Hidrocloruro del éster S-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico) del ácido piperazina-1-carbotioico se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico; ¹H-NMR (d₆-DMSO): 3,10 m, 4H y 3,67 m, 4H, piperazina-H; 4,24 s, 2H, SCH₂; MS (ISP): 323,3 MH⁺.

65

Ejemplo 40

Hidrocloruro del éster S-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carbotioico.

- 5 4-(4-Fluoro-bencíloxi)-fenil-metanol en analogía a S. Vetter, *Synth. Commun.* 28, 3219 (1998): Una mezcla de 6,00 (26 mmol) de alcohol 4-(4-fluorobencíloxi)-bencílico y 3,93 g (52 mmol) de tiourea se disolvió a 50°C en agua/acetona 1:1,5, a esta solución se añadió gota a gota 7,75 ml de HCl 5N y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. entonces la solución se enfrió y se extrajo rápidamente dos veces con Et₂O, la fase acuosa se volvió alcalina por adición de 3,1 g (78 mmol) de sedimentos de NaOH y se calentó a radiofrecuencia durante 3 h. La acidificación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente con HCl 5N, extracción con AcOEt, secado con Na₂SO₄ y evaporación proporcionó 6,25 g 4-(4-fluoro-bencíloxi)-fenil-metanol en forma de polvo incoloro: punto de fusión 77-80°C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 2,77 t, J = 7,5 Hz, 1H; 3,68 d, J = 7,5 Hz, 2H; 5,06 s, 2H; 6,94 d, 2H y 7,18-7,32 m, 4H y 7,45-7,58 m, 2H.
- 10 La cromatografía flash en gel de sílice proporcionó 4,90 g de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carboxílico en forma de polvo incoloro, punto de fusión: 123-124°C. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,46 s, 9H; 3,38-3,60 m, 8H; 4,13 s, 2H; 5,00 s, 2H; 6,89 d, 2H, 7,06 t, 2H, 7,28 d, 2H y 7,40 dd, 2H.
- 15 Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carboxílico: 5,84 g (23,5 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico se añadió a una solución de 6,0 g (24,2 mmol) de 4-(4-fluoro-bencíloxi)-fenil-metanol en 14,6 ml de piridina. La solución se calentó a 100°C durante 3,5 h, entonces se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 10 ml de agua y el volumen se redujo a un tercio. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se re-cristalizó a partir de hexano/AcOEt.
- 20 La cromatografía flash en gel de sílice proporcionó 4,90 g de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carboxílico en forma de polvo incoloro, punto de fusión: 123-124°C. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,46 s, 9H; 3,38-3,60 m, 8H; 4,13 s, 2H; 5,00 s, 2H; 6,89 d, 2H, 7,06 t, 2H, 7,28 d, 2H y 7,40 dd, 2H.
- 25 El éster S-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carbotioico: Una solución de 4,89 g (10,6 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carboxílico en 120,6 ml 1,5M HCl/Et₂O y 24,1 ml abs. MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La evaporación de la mezcla de reacción proporcionó 3,96 g de hidrocloruro del éster S-[4-(4-fluoro-bencíloxi)-bencílico] del ácido piperazina-1-carbotioico en forma de polvo incoloro, punto de fusión: 169-169,5°C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 3,05 m, 4H y 3,58-3,75 m, 4H; 4,09 s, 2H; 5,06 s, 2H; 6,94 d, 2H, 7,17-7,30 m, 4H y 7,43-7,55 m, 2H; 9,2 br, 2H. MS (ISP): 361,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

35 Éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico.

- 40 Éster 1-cloro-etílico del éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido (RS)-carbónico: Una solución de 1,07 g (5,0 mmol) de alcohol 4-bencíloxbencílico y 0,786 g (5,5 mmol) de cloroformiato de 1-cloroetilo en 25 ml de CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C y se añadió 0,435 g (5,5 mmol) de piridina. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h la mezcla de reacción se trató con HCl 1N, la fase orgánica se separó y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se evaporó: 1,58 g (98%) de éster 1-cloro-etílico del éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido (RS)-carbónico en forma de aceite de color amarillo pálido. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,81 d, J = 6 Hz, 3H; 5,07 s, 2H; 5,14 y 5,17, AB-sistema J = 15 Hz, 2H; 6,43 q, J = 6 Hz, 1H; 6,97 d, J = 8,5 Hz, 2H y 7,30-7,45 m, 7H.
- 45 Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: a una solución de 1,51 g (4,7 mmol) de éster 1-cloro-etílico del éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido (RS)-carbónico en 57 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota una solución de 1,47 g (4,7 mmol) de N-Fmoc-piperazina (obtenido a partir de N-Fmoc-piperazina hidrobromuro mediante tratamiento con NaHCO₃ acuosa y extracción con TBME, secando la fase orgánica en Na₂SO₄ y evaporación bajo presión reducida a < 30°C) en 18 ml de CH₂Cl₂ a 0°C. La reacción es ligeramente exotérmica y se formó un precipitado incoloro. Tras 1 h a 0°C la mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 62 h. adicionales entonces la reacción se paró con 2,35 ml de K₂CO₃ 4M, se filtró en un filtro de Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto (2,67 g) se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con hexano/AcOEt 50:50 como eluyente: 1,54 g (60%) RO-72-0160/000 en forma de sólido de color amarillo. IR (Nujol): 1699 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): 3,25-3,60 br, 8H; 4,23 t, J = 6,4 Hz, 1H; 4,48 d, J = 6,4 Hz, 2H; 5,06 s y 5,07 s, 4H; 6,97 d, J = 8,4 Hz, 2H, 7,26-7,45, m 11H, 7,55 d, J = 7,6 Hz, 2H y 7,76 d, J = 7,6 Hz, 2H. MS (ISP): 566,4 (M+NH₄)⁺; 571,4 (M+Na)⁺.

- 60 Éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico: Una solución de 274 mg (0,5 mmol) de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico en 13 ml de morfolina se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. entonces se añadió 23 ml de agua helada, la suspensión se filtró y el filtrado se extrajo con TBME. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó: 54 mg de éster 4-bencíloxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico en forma de sólido céreo de color amarillo. MIR: 3300 cm⁻¹, 1688 cm⁻¹, ¹H-NMR (CDCl₃): 1,77 br, 1H; 2,75-2,90 m, 4H y 3,40-3,50 m, 4H; 5,06 s y 5,07 s, 4H; 6,96 d, J = 8,8 Hz, 2H y 7,28-7,44 m, 7H. MS (ISP): 327,3 (M+H)⁺.

65 En analogía con el Ejemplo 41 se prepararon los siguientes carbamatos de los Ejemplos 42-45 a partir del material de partida dado que está comercialmente disponible o está descrito en la literatura.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 42

Éster 4-(4-fluoro-bencílico)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico.

5 El éster 4-(4-fluoro-bencílico)-bencílico del éster 1-cloro-etílico del ácido (RS)-carbónico: Preparado en analogía al éster 1-cloro-etílico del éster 4-bencílico-bencílico del ácido (RS)-carbónico (Ejemplo 41) a partir de alcohol 4-(4-fluoro-bencílico)-bencílico y 1-cloroetilo cloroformiato: aceite de color amarillo pálido. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,81 d, J = 5,5 Hz, 3H; 5,03 s, 2H; 5,13 y 5,18 J = 5,5 Hz, AB-sistem, 2H; 6,43 q, 1H; 6,95 d, J = 8,4 Hz, 2H, 7,07 t J = 8,4 Hz, 2H, 7,28-7,45 m, 4H.

10 El éster 4-(4-fluoro-bencílico)-bencílico del éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: Preparado en analogía al éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del éster 4-bencílico-bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (Ejemplo 41) a partir de éster 4-(4-fluoro-bencílico)-bencílico del éster 1-cloro-etílico del ácido (RS)-carbónico y N-Fmoc-piperazina: sólido de color amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,3-3,6 m, 8H; 4,23 t, J = 6 Hz, 1H; 4,48 d, J = 6 Hz, 2H; 5,03 s, 2H; 5,08 s, 2H; 6,95 d, J = 8,5 Hz, 2H, 7,08 t, J = 8,5 Hz, 2H, 7,25-7,46 m, 8H, 7,55 d, J = 7 Hz, 2H y 7,77 d, J = 7 Hz, 2H.

20 Éster 4-(4-fluoro-bencílico)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico: Preparado en analogía al éster 4-bencílico-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 41) a partir de éster 4-(4-fluoro-bencílico)-bencílico del éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico y morfolina: sólido céreo incoloro: IR (Nujol): 3341 cm^{-1} , 1689 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,75 br, 1H; 2,85-2,90 m, 4H y 3,40-3,55 m, 4H; 5,02 s, 2H; 5,07 s, 2H; 6,94 d, J = 8,4 Hz, 2H, 7,07 t, J = 8,8 Hz, 2H, 7,30 d, J = 8,4 Hz, 2H y 7,38-7,42 m, 2H. MS (EI): 344,3 M^+ .

Ejemplo 43

25 Hidrocloruro del éster 4-metoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 4-metoxi-bencílico mediante el siguiente intermediario.

30 Éster 4-metoxi-bencílico del éster 1-cloro-etílico del ácido (RS)-carbónico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,81 d, J = 8,2 Hz, 3H; 3,81 s, 3H; 5,14 y 5,18 AB-sistema, J = 16 Hz, 2H; 6,42 q, J = 8,2 Hz, 1H; 6,90 d, J = 8 Hz, 2H y 7,36 d, J = 8 Hz, 2H. MS (EI): 244,1 M^+ .

35 Éster 4-metoxi-bencílico del éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,32-3,58 br, 8H; 3,81 s, 3H; 4,24 t, J = 6 Hz, 1H; 4,58 d, J = 6 Hz, 2H; 5,07 s, 2H; 6,92 d, J = 8 Hz, 2H, 7,54-7,46 m, 6H, 7,54 d, J = 8 Hz, 2H, 7,78 d, J = 8 Hz, 2H.

40 Hidrocloruro del éster 4-metoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico: la desprotección con morfolina proporciona el éster 4-metoxi-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico. El hidrocloruro se preparó mediante adición de $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ a una solución de la base libre en Et_2O seguido de evaporación. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 3,10 m, 4H y 3,60 m, 4H, piperazina-H; 5,02 s, 2H. MS (ISP): 251,2 MH^+ .

Ejemplo 44

45 Éster benzhidrilo del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de difenilo carbinol mediante los siguientes intermediarios.

50 Éster 1-cloro-etílico del éster benzhidrilo del ácido (RS)-carbónico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,83 d, J = 5,8 Hz, 3H; 6,41 q, J = 5,8 Hz, 1H; 6,75 s, 1H; 7,25-7,43 m, 10H.

55 Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del éster benzhidrilo del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,32-3,68 br, 8H; 4,24 t, J = 6 Hz, 1H; 4,48 d, J = 6 Hz, 2H; 6,82 s, 1H; 7,25-7,44 m, 14H y 7,56 d, J = 8 Hz, 2H y 7,78 d, J = 8 Hz, 2H.

55 Éster benzhidrilo del ácido piperazina-1-carboxílico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,70 br, 1H; 2,80-2,85 m, 4H y 3,40-3,70 m, 4H, piperazina-H; 6,82 s, 1H; 7,25-7,35 m, 10H. MS (ISP): 297,3 MH^+ .

Ejemplo 45

60 Éster 1-fenil-etílico del ácido (RS)-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de (RS)-1-feniletanol mediante los siguientes intermediarios.

65 Éster 1-fenil-etílico del éster 1-cloro-etílico del ácido (RS)-carbónico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,62 d, J = 6,5 Hz y 1,64 d, J = 6,5 Hz, 3H; 1,79 d, J = 5,8 Hz y 1,64 d, J = 5,8 Hz, 3H; 5,77 q, J = 6,5 Hz y 5,80 q, J = 6,5 Hz, 1H; 6,37 q, J = 5,8 Hz y 6,41 q, J = 5,8 Hz, 1H; 7,37 m, 5H.

ES 2 306 736 T3

5 Éster 1-fenil-etílico del 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (RS)-piperazina-1,4-dicarboxílico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,56 d, $J = 6,5$ Hz, 3H; 3,32-3,58 br, 8H; 4,24 t, $J = 6$ Hz, 1H; 4,68 d, $J = 6$ Hz, 2H; 5,83 d, $J = 6,5$ Hz, 1H; 7,25-7,44 m, 9H y 7,56 d, $J = 8$ Hz, 2H y 7,78 d, $J = 8$ Hz, 2H.

10 5 Éster 1-fenil-etílico del ácido (RS)-piperazina-1-carboxílico: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,54 d, $J = 4$ Hz, 3H; 1,68 br, 1H; 2,75-2,85 m, 4H y 3,40-3,55 m, 4H, piperazina-H; 5,82 q, $J = 4$ Hz, 1H; 7,25-7,38 m, 5H. MS (EI): 234,2 M^+ .

Ejemplo 46

10 Éster fenetílico del ácido piperazina-1-carboxílico.

15 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico en díclorometano (30 vol.) se añadió alcohol fenetilo (2 eq), trietilamina (3 eq) y piridina (1 eq) y la mezcla se agitó a 25°C durante 6 días. La mezcla se evaporó, y el material bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa [C18, 10 mM solución acuosa de NH_4OAc :MeOH] para obtener un producto intermedio, que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

20 A una solución del intermedio anterior en metanol (50 volúmenes) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 10 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. La evaporación a sequedad proporcionó el producto deseado.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 2,90 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,99-3,06 (4H, m), 3,52-3,59 (4H, m), 4,22 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,19-7,34 (5H, m) y 9,29-9,43 (2H, br s); HPLC: [XTERRA; metanol-10 mM NH_4OAc acuoso (40:60); 2 mL/min; 210 nm] 100% (0,98 min).

Ejemplo 47

30 Fumarato del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico.

35 Éster terc-butílico del éster 5-(2-cloropiridil)-metílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1,4-dicarboxílico: Una solución de 2-cloro-5-(hidroximetil)piridina (2,6 g, 18 mmol), 1-terc-butoxicarbonil-2,6-dimetil-4-clorocarbonil-piperazina (3,8 g, 14 mmol), piridina (1,5 mL, 19 mmol) y trietilamina (7,6 mL, 52 mmol) en díclorometano (100 mL) se agitó durante 96 h. La mezcla se concentró al vacío entonces se partió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). El combinado de extracciones orgánicas se lavó con agua y salmuera, entonces se secó con sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna [SiO_2 ; isohexano-acetato de etilo (4:1)] para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, 32%), punto de fusión 75-76°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,40 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 2,5, 8$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,14 (2H, s), 4,23-4,14 (2H, m), 4,04-3,82 (2H, m), 3,04-2,86 (2H, m), 1,47 (9H, s) y 1,23 (6H, d, $J = 7$ Hz).

40 Éster terc-butílico del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1,4-dicarboxílico: A la mezcla agitada del éster terc-butílico del éster 5-(2-cloropiridil)-metílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1,4-dicarboxílico (0,25 g, 0,7 mmol), alcohol 3-clorobencílico (0,14 g, 1,0 mmol), carbonato potásico (0,09 g, 0,7 mmol) e hidróxido potásico en polvo (85%, 0,17 g, 2,6 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió tris-[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (0,02 g, 0,007 mmol). La mezcla se calentó a 120°C, se agitó durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se puso en agua (20 mL) y se extrajo con éter (3 x 30 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con agua y salmuera, entonces se secó en sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna [SiO_2 ; isohexano-acetato de etilo (9:1) (3:1)] para dar el producto en forma de aceite viscoso (0,13 g, 40%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,16 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,34-7,27 (3H, m), 6,81 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,36 (2H, s), 5,08 (2H, s), 4,22-4,14 (2H, m), 4,05-3,80 (2H, m), 3,08-2,84 (2H, m), 1,47 (9H, s) y 1,22 (6H, d, $J = 7$ Hz); HPLC [Xterra, 2,0 mL/min; metanol-10 mM solución acuosa de acetato de amonio (50:50) a (80:20) durante 5 min entonces (80:20)] 97% (7,81 min).

55 Fumarato del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico: A una solución agitada del éster terc-butílico del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1,4-dicarboxílico (0,12 g, 0,24 mmol) en metanol (5 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 0,61 mL, 2,4 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se concentró al vacío. El residuo se partió entre éter (2 x 10 mL) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 10 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con agua y salmuera entonces se secó con sulfato sódico, se concentró al vacío, se disolvió en 2-propanol tibio (1 mL) y se añadió gota a gota a una solución agitada de ácido fumárico (0,033 g, 0,28 mmol) en 2-propanol tibio (1 mL). La mezcla se enfrió a 0°C, se agitó durante 30 min entonces se filtró. El sedimento filtrado se lavó con 2-propanol y éter entonces se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,071 g, 57%), punto de fusión 172°C (dec.). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,18 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,42-7,36 (3H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,59 (2H, s), 5,37 (2H, s), 5,04 (2H, s), 4,01-3,93 (2H, m), 2,77 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2,70 (2H, dd, $J = 4, 12$ Hz) y 1,18 (6H, d, $J = 7$ Hz).

Ejemplo 48

Fumarato del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido piperazina-1-carboxílico.

5 Ácido 6-(3-Clorobencíloxi)nicotínico: A una suspensión agitada de hidruro sódico (60%, 0,76 g, 19 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió en porciones durante 30 min ácido 6-cloronicotínico (1,0 g, 6,3 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min entonces se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de alcohol 3-cloro-bencílico (0,69 g, 6,4 mmol) en tolueno (5 mL) durante 10 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se añadió DMF (20 mL) y la mezcla se calentó a 95°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente entonces se puso en agua (30 mL). La mezcla acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). El combinado de extracciones orgánicas se lavó con agua y salmuera, entonces se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo (2,36 g). El residuo se re-cristalizó [2-propanol-agua, (2:1)] para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,85 g, 51%), punto de fusión 158°C (dec.). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,93 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,46 (1H, s), 7,35-7,29 (3H, m), 6,87 (1H, dd, J = 1, 8,5 Hz) y 5,45 (2H, s).

20 2-(3-clorobencíloxi)-5-(hidroximetil)piridina: a una suspensión agitada de hidruro de aluminio litio(0,14 g, 3,7 mmol) en THF (10 mL) a 0°C bajo argón se añadió en porciones ácido 6-(3-clorobencíloxi)nicotínico (0,60 g, 2,3 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h entonces se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de tartrato potasio sodio (1 mL) seguido de sulfato sódico decahidrato (2 g). La mezcla se diluyó con éter (30 mL), se agitó durante 1 h entonces se filtró a través de harina fósil. El sedimento filtrado se lavó con éter (10 mL); el combinado de filtrados se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en columna [SiO₂; isohexano-acetato de etilo (4:1) a (1:1)] para dar el producto en forma de aceite viscoso (0,25 g, 44%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,11 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,45 (1H, s), 7,33-7,25 (3H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,35 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 4 Hz) y 1,87 (1H, t, J = 4 Hz, -OH). HPLC: [Xterra, 2,0 mL/min; metanol-10 mM solución acuosa de acetato de amonio (50:50) a (80:20) durante 5 min entonces (80:20)] 98% (3,95 min).

30 Éster terc-butílico del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: a una suspensión agitada de hidruro sódico (60%, 0,042 g, 1,1 mmol) en DMF (2 mL) se añadió gota a gota una solución de 2-(3-clorobencíloxi)-5-(hidroximetil)piridina (0,22 g, 0,9 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 min entonces se añadió una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-clorocarbonilpiperazina (0,22 g, 0,9 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se puso en agua (10 mL) y se extrajo con éter (2 x 10 mL). El combinado de extracciones orgánicas se lavó con agua y salmuera, entonces se secó en sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna [SiO₂; isohexano-acetato de etilo (9:1) a (3:1)] para dar el producto en forma de un aceite viscoso (0,17 g, 41%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,16 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,45 (1H, s), 7,34-7,26 (3H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,36 (2H, s), 5,08 (2H, s), 3,48-3,36 (8H, m) y 1,46 (9H, s). HPLC: [Xterra, 2,0 mL/min; metanol-10 mM solución acuosa de acetato de amonio (50:50) a (80:20) durante 5 min entonces (80:20)] 97% (7,35 min).

40 Fumarato del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido piperazina-1-carboxílico: A una solución agitada de éster terc-butílico del éster 5-[2-(3-clorobencíloxi)]piridil-metílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (0,16 g, 0,35 mmol) en metanol (5 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 0,9 mL, 3,6 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se concentró al vacío. El residuo se particionó entre éter (2 x 10 mL) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 10 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con agua y salmuera entonces se secó en sulfato sódico, se concentró al vacío, se disolvió en 2-propanol tibio (2 mL) y se añadió gota a gota a una solución agitada de ácido fumárico (0,047 g, 0,41 mmol) en 2-propanol tibio (2 mL). La mezcla se enfrió a 0°C, se agitó durante 30 min entonces se filtró. El sedimento filtrado se lavó con 2-propanol y éter entonces se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,089 g, 54%), punto de fusión 148°C (dec.). ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,19 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,50 (1H, s), 7,42-7,36 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,52 (2H, s), 5,36 (2H, s), 5,04 (2H, s), 3,45-3,40 (4H, m) y 2,86-2,80 (4H, m).

Ejemplo 49

Éster 2-(2-tienil)etílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico.

55 A una solución de éster terc-butílico del ácido cis-4-clorocarbonil-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico en diclorometano (30 vol.) se añadió 2-(2-tienil)etanol (2 eq), trietilamina (3 eq) y piridina (1 eq) y la mezcla se agitó a 25°C durante 6 días. La mezcla se evaporó, y el material bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa [C18, 10 mM solución acuosa de NH₄OAc:MeOH] para obtener el intermediario de producto, que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

60 A una solución del intermediario anterior en metanol (50 volumenes) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 10 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. La evaporación a sequedad proporcionó el producto deseado. HPLC: [XTERRA; metanol-10 mM NH₄OAc acuoso (60:40); 2 mL/min; 210 nm] 94,5% (0,83 min); MS(ISP): 269 MH⁺.

ES 2 306 736 T3

Éster terc-butílico del ácido cis-4-clorocarbonil-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó en analogía al éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico a partir de éster terc-butílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico (A. Muehlebach, P. Pino, Helv. Chim. Acta 73, 839 (1990)) mediante un procedimiento modificado de Rhone-Poulenc DE 25 50 111 (Rhone-Poulenc).

5

Ejemplo 50

Éster 2-fluorobencílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico.

10

A una solución de éster terc-butílico del ácido cis-4-clorocarbonil-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico en diclorometano (30 vol.) se añadió alcohol 2-fluorobencílico (2 eq), trietilamina (3 eq) y piridina (1 eq) y la mezcla se agitó a 25°C durante 6 días. La mezcla se evaporó, y el material bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa [C18, 10 mM solución acuosa de NH₄OAc:MeOH] para obtener el intermediario del producto, que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

15

A una solución del intermediario anterior en metanol (50 volumenes) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 10 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h. La evaporación a sequedad proporcionó el producto deseado. HPLC: [Xterra; metanol-10 mM NH₄OAc acuoso (60:40); 2 mL/min; 210 nm] 96,8% (0,88 min); MS (ISP): 267 MH⁺.

20

Éster terc-butílico del ácido cis-4-clorocarbonil-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó en analogía al éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico a partir de éster terc-butílico del ácido cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxílico (A. Muehlebach, P. Pino, Helv. Chim. Acta 73, 839 (1990)) mediante un procedimiento modificado de Rhone-Poulenc DE 25 50 111 (Rhone-Poulenc).

25

Ejemplo 51

Éster S-[4-(3-nitrobencil)oxi]bencílico del ácido piperazina-1-carbotioico.

30

Éster S-[4-(3-nitrobencil)oxi]bencílico del ácido piperazina-1-carbotioico: Una mezcla del éster terc-butílico del ácido [(4-terc-butil-dimetilsiloxi)bencilsulfanilcarbonil]-piperazina-4-carboxílico (0,05 g), bromuro de 3-nitrobencilo (0,028 g), fluoruro de cesio (0,033 g) y DMF (1 mL) se agitó durante 48 h entonces se particionó entre agua (2 mL) y diclorometano (2 mL). La fase orgánica separada se concentró al vacío entonces se suspendió en ácido trifluoroacético-diclorometano (1:1, 1 mL) y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa [C18, 10 mM solución acuosa NH₄OAc: MeOH] para obtener el producto (0,011 g, 25%). HPLC: [Xterra, 2,0 mL/min; metanol-10 mM solución acuosa de acetato de amonio (50:50) a (80:20) durante 5 min entonces (80:20) 98% (5,1 min); MS (ISP): 387 MH⁺.

40

Ejemplo 52

Hidrocloruro del éster 3-(2-feniletoxi)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico.

45

El éster terc-butílico del éster (3-terc-butildimetil-siloxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: Una solución de alcohol 3-terc-butildimetilsiloxibencílico (Tetrahedron Lett. 26, 681 (1985)) (5,0 g), trietilamina (8,7 mL), piridina (1,65 mL) y éster terc-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxílico (5,1 g) en diclorometano (200 mL) se agitó durante 96 h. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,20 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó en sulfato magnésico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [SiO₂; diclorometano, éter isopropílico: (100:0) a (80:20)] para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (3,8 g, 41%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,19 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,46 (9H, s), 3,36-3,43 (4H, m), 3,44-3,50 (4H, m), 5,08 (2H, s), 6,78 (1H, dd, J = 2,5, 8 Hz), 6,82 (1H, t, J = 2 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8 Hz) y 7,20 (1H, t, J = 8 Hz).

55

Éster terc-butílico del éster (3-hidroxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: A una solución agitada de éster terc-butílico del éster (3-terc-butildimetilsiloxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (0,50 g, 1,1 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0°C se añadieron secuencialmente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 4,4 mL, 4,4 mmol) y ácido acético glacial (0,76 mL, 13,3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h entonces se puso en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). El combinado de extracciones orgánicas se lavó con agua (3 x 25 mL), solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (25 mL) y salmuera (25 mL) entonces se secó en sulfato magnésico y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite incoloro que solidificó al reposar (0,38 g, 100%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,46 (9H, s), 3,38-3,44 (4H, m), 3,45-3,50 (4H, m), 5,09 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J 2,5, 8 Hz), 6,83 (1H, m, OH), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8 Hz) y 7,26 (1H, s). HPLC [Xterra, 2,0 mL/min; metanol-10 mM solución acuosa de acetato de amonio (50:50) a (80:20) durante 5 min entonces (80:20)] 100% (3,59 min).

ES 2 306 736 T3

5 Éster terc-butílico del éster 3-(2-feniletoxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico: A una solución de éster terc-butílico del éster (3-hidroxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (0,16 g, 0,48 mmol) en acetona (5 mL) a 0°C se añadió carbonato potásico (0,072 g, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió (2-Bromoetil)-benceno (0,097 g, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y entonces se calentó bajo reflujo durante 24 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se particionó entre agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (25 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna [SiO_2 ; heptano-acetato de etilo (3 : 1)] para obtener el compuesto del título (0,10 g, 48%) en forma de aceite incoloro. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,46 (9H, s), 3,10 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,40 (4H, m), 3,46 (4H, m), 4,18 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,09 (2H, s), 6,84 (1H, m), 6,88 (1H, m), 6,91 (1H, m) y 7,22-7,34 (6H, m).

10

15 Hidrocloruro del éster 3-(2-feniletoxi)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico: a una solución de éster terc-butílico del éster 3-(2-feniletoxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (0,10 g, 0,23 mmol) en metanol (2 mL) y éter (2 mL) se añadió 4M HCl en 1,4-dioxano (2,3 mL, 9,2 mmol) y la solución se dejó reposar removiendo ocasionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 93%) en forma de un sólido de color blanco. 1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 3,03 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,08 (4H, m), 3,61 (4H, m), 4,19 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,88-6,94 (3H, m), 7,20-7,33 (6H, m) y 9,19 (2H, br s).

20 Ejemplo 53

Hidrocloruro de 3-[2-(3-Clorofenil)ethyl]oxibencil-piperazina-1-carboxilato.

25 3-[2-(3-Clorofenil)ethyl]oxibencil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina-1-carboxilato se preparó a partir de éster terc-butílico del éster (3-hidroxi)bencílico del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico y (2-bromoetil)-3-clorobenceno usando el método descrito para el Ejemplo 52 para proporcionar el producto (0,24 g, 85%) en forma de aceite incoloro; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,46 (9H, s), 3,25 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,41 (4H, m), 3,46 (4H, m), 4,20 (2H, t, J 7,0 Hz), 5,10 (2H, s), 6,84 (1H, m), 6,88 (1H, m), 6,92 (1H, m), 7,14-7,24 (3H, m) y 7,28-7,36 (2H, m); HPLC tiempo de retención 30 8,12 min (λ = 220 nm).

35 Hidrocloruro de 3-[2-(3-Clorofenil)ethyl]oxibencil-piperazina-1-carboxilato se preparó a partir de 3-[2-(3-clorofenil)ethyl]oxibencil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-carboxilato usando el método descrito para el Ejemplo 52 proporcionando el compuesto del título (0,14 g, 67%) en forma de un sólido de color blanco; 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 3,05 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,08 (4H, m), 3,62 (4H, m), 4,20 (2H, t, J 6,5 Hz), 5,06 (2H, s), 6,88-6,95 (3H, m), 7,25-7,35 (4H, m), 7,42 (1H, m) y 9,20 (2H, br s); HPLC tiempo de retención 5,67 min (λ = 220 nm).

40 Ejemplo 54

45 Fumarato del éster 6-(2-fluoro-benciloxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

Ácido 6-(2-fluorobenciloxi)nicotínico: A una suspensión agitada de hidruro sódico (60%, 0,63 g) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió en porciones durante 10 min ácido 6-cloronicotínico (1,0 g). La mezcla se agitó durante 30 min entonces se añadió gota a gota una solución de alcohol 2-fluorobencílico (0,84 g) en DMF (5 ml) durante 10 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h entonces se calentó a 100°C y se agitó durante 18 h adicionales entonces se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron gota a gota agua (10 ml) y ácido clorhídrico (2M, 10 ml). El precipitado emergente se lavó con agua y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco apagado (1,34 g); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8,75 (1H, dd, J 2,5, 1 Hz), 8,17 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 7,56 (1H, dt, J 7,5, 1,5 Hz), 7,43 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J 8,5, 1 Hz), 7,22 (1H, dd, J 7,5, 1 Hz), 6,97 (1H, dd, J 8,5, 1 Hz) y 5,48 (2H, s); [XTERRA; metanol-10 mM NH_4OAc acuoso (50:50); 2 mL/min; 220 nm] 98%, 0,80 min.

55 2-(2-fluorobenciloxi)-5-piridilmetanol: A una solución agitada de ácido 6-(2-fluorobenciloxi)nicotínico (0,89 g) en THF (10 ml) a 0°C bajo argón se añadió gota a gota una solución de hidruro de aluminio litio (1,0 M, 5,5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución saturada de tartrato de sodio y potasio (1 ml) se añadió a la mezcla seguido de acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,63 g) que se usó sin necesidad de purificación adicional; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,14 (1H, d, J 1,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 7,49 (1H, dt, J 7,5, 1 Hz), 7,29 (1H, m), 7,13 (1H, dt, J 7,5, 1 Hz), 7,02 (1H, dt, J 10, 1 Hz), 6,81 (1H, d, J 8 Hz), 5,45 (2H, s) y 4,63 (2H, s); LC 73%, 2,24 min.

60 El éster 6-(2-fluoro-benciloxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico: A una suspensión agitada de hidruro sódico (0,084 g) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-(2-fluorobenciloxi)-5-piridilmetanol (0,41 g) y cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,45 g) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se puso en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (20 ml). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y

ES 2 306 736 T3

se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna [SiO₂; tolueno-éter (4:1)] para dar el producto en forma de un aceite pálido (0,28 g); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8,19 (1H, d, J 2 Hz), 7,62 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 7,50 (1H, dt, J 7,5, 1,5 Hz), 7,30 (1H, m), 7,14 (1H, dt, J 7,5, 1 Hz), 7,08 (1H, ddd, J 10, 8,5, 1,5 Hz), 6,80 (1H, d, J 8,5 Hz), 5,45 (2H, s), 5,09 (2H, s), 4,20 (2H, m), 4,05-3,80 (2H, m), 3,10-2,80 (2H, m), 1,48 (9H, s) y 1,22 (6H, d, J 6,5 Hz); HPLC [XTERRA; metanol-10 mM NH₄OAc acuosa (50:50); 2 mL/min; 220 nm] 98%, 7,24 min.

Hemifumarato del éster 6-(2-fluoro-bencíloxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico: éster 6-(2-fluoro-bencíloxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,25 g) y HCl-dioxano (4M, 0,6 ml) se combinaron tal como se describe anteriormente para el Ejemplo 58 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,18 g); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,20 (1H, d, J 2 Hz), 7,75 (1H, d, J 8,5, 2,5 Hz), 7,53 (1H, dt, J 7,5, 1,5 Hz), 7,40 (1H, dddd, J 9, 7,5, 5,5, 1,5 Hz), 7,25 (1H, dd, J 9,5, 1 Hz), 7,20 (1H, dd, J 7,5, 1 Hz), 6,89 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,57 (1H, s), 5,40 (2H, s), 5,04 (2H, s), 3,95 (2H, m), 2,74 (2H, d, J 12 Hz), 2,68 (2H, dd, J 12, 4,5 Hz) y 1,18 (6H, d, J 7 Hz); HPLC [XTERRA; metanol-10 mM NH₄OAc acuosa (50:50); 2 mL/min; 220 nm] 99%, 4,23 min.

Ejemplo 55

El hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-Bromo-2-fluorobencilo se sintetizó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 4-bromo-2-fluorobencílico de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,3 (6H, d J, 7,2 Hz), 3,0-3,2 (4H, m), 4,3 (2H, sexteto, J 7,2 Hz), 5,15 (2H, s), 7,42 (2H, m), 7,6 (1H, m), 9,15 (1H, br) y 9,80 (1H, br); LC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 89,8% (3,62 min).

25

Ejemplo 56

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de bencilo se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol bencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color crema (0,0833 g, 15% para todos); ν_{\max} (nujol)/cm-1 2776, 2672, 2568, 2527, 1706, 1581, 1415, y 1329; δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,89 (1 H, br), 9,19 (1 H, br), 7,41-7,31 (5 H, m), 5,13 (2 H, s), 4,34 (2 H, m), 3,17-3,08 (4 H, m), y 1,31 (6 H, d, J 7,2).

35

Ejemplo 57

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-clorobencilo se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 2-cloro-bencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,0901 g, 14% para todos); ν_{\max} (nujol)/cm-1 3375, 2689, 2577, 1699, 1592, 1380, 1328, y 1300; δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,62 (2 H, br), 7,50 (2 H, m), 7,40 (2 H, m), 5,19 (2 H, s), 4,33 (2 H, m), 3,18-3,06 (4 H, m), y 1,31 (6 H, d, J 7,2).

Ejemplo 58

Hidrocloruro de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluorobencilo.

A una solución agitada de (R) 1-terc-butoxicarbonil-4-clorocarbonil-2-metilpiperazina (348 mg, 1,32 mmol), trietilamina (550 μ L, 3 eq) y alcohol 2-fluorobencílico (420 μ L, 2 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió piridina (110 μ L, 1 eq) y DMAP (cat.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La purificación mediante cromatografía flash en columna [SiO₂; acetato de etilo-heptano (1:3)] proporcionó un aceite incoloro (692 mg). Este material se disolvió en MeOH (12 mL) y se trató con una solución de HCl en dioxano (4 M; 3,3 mL, ~ 10 equiv.), con agitación durante toda la noche. La purificación por cromatografía flash en columna [SiO₂; acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio (90:8:2)] proporcionó un aceite incoloro. La disolución en diclorometano (4 mL) y tratamiento con HCl en dioxano (4 M; 1 mL) proporcionó, tras evaporación el producto deseado (368 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco: δ_H(400 MHz; d₆-DMSO) 1,26 (3H, d, J 7,0 Hz), 2,81-2,94 (1H, m), 3,01-3,27 (4H, m), 3,90-3,98 (1H, m), 4,31-4,40 (1H, m), 5,13 (1H, d, J 12,5 Hz), 5,17 (1H, d, J 12,5 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,38-7,50 (2H, m), 9,13 (1H, br s) y 9,59 (1H, br s); LC (XTERRA, 30/70, 210 nm) 99,6% (2,01 min).

60

Ejemplo 59

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-propilbencilo.

4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-propilbencilo: se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,029 g) a una solución de 4-terc-butoxicarbonil-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-bromo-2-fluorobencilo (a partir del Ejemplo 55, 0,223 g, 0,5 mmol) y bromuro de n-propilzinc (0,5 M THF, 3,0 ml) en

ES 2 306 736 T3

THF seco (5 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 h, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de aceite, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (DIPE:heptano, 1:1) y usado inmediatamente.

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-propilbencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonil-*cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-propilbencilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 52: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 0,9 (3H, t, J 7,3 Hz), 1,3 (6H, d, J 7,2 Hz), 1,59 (2H, sexteto, J 7,3 Hz), 2,58 (2H, t, J 7,3 Hz), 3,0-3,2 (4H, m), 4,25 (2H, sextet, J 7,2 Hz), 5,15 (2H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,38 (1H, t, J 7,9 Hz) y 9,0-10,0 (2H, br); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 91% (4,93 min).

Ejemplo 60

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(Etilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de sólido de color blanco (58,6%); punto de fusión 153,1-157,6°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,069 (3H, t, J 7,0 Hz), 3,116 (6H, m), 3,667(4H, bs), 4,140(2H, s), 7,020(2H, d, J 8,5 Hz), 7,325(2H, d, J 8,5 Hz), 7,744(1H, t, J 5,5 Hz) y 9,117(2H, bs).

Ejemplo 61

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-cloroetil)amino]carboniloxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 2-cloroetilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (73,8%); punto de fusión 206,3-206,4°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,120(4H, bt), 3,385 (3H, q, J 6,0 Hz), 3,367(6H, m), 4,146(2H, s), 7,040(2H, d, J 9,0 Hz), 7,337(2H, d, J 8,5 Hz), 8,045(1H, t, J 5,5 Hz) y 8,987(2H, bs).

30

Ejemplo 62

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(butilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo y isocianato de butilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (65,7%); punto de fusión 176,7-177,7°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,884(3H, t, J 7,0 Hz), 1,310(2H, m), 1,436(2H, m), 3,041(2H, q, J 6,0 Hz), 3,105(4H, bt), 3,638(4H, bs), 4,132(2H, s), 7,015(2H, d, J 8,5 Hz), 7,323(2H, d, J 9,0 Hz) 7,736(2H, t, J 6,0 Hz) y 8,733(2H, bs).

40

Ejemplo 63

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-propilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de propilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (83,7%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 87% (1,15 min), NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,113(6H, d, J 6,5 Hz), 3,108(4H, bt), 3,638(5H, bm), 4,138 (2H, s), 7,020(2H, d, J 8,5 Hz), 7,321(2H, d, J 8,5 Hz), 7,682(1H, bd) y 8,721(2H, bs).

50

Ejemplo 64

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(Bencilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de bencilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (62,1%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 89% (1,15 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,113(4H, bs), 3,634(4H, bs), 4,144(2H, s), 4,256(2H, s), 7,110(2H, d, J 8,5 Hz), 7,328(7H, m), 8,328(1H, bs) y 8,890(2H, bs).

Ejemplo 65

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-metilbencil)amino]carboniloxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 2-metilbencilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (62,1%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 89% (1,15 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,113(4H, bs), 3,634(4H, bs), 4,144(2H, s), 4,256(2H, s), 7,110(2H, d, J 8,5 Hz), 7,328(7H, m), 8,328(1H, bs) y 8,890(2H, bs).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 66

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-difluorometoxibencilo.

5 Alcohol 4-difluorometoxibencílico: a una solución agitada de 4-difluorometoxibenzaldehído (1,0 g) en metanol (20 ml) se añadió borhidruro sódico (0,11 g). La mezcla se agitó durante 2 h entonces se concentró al vacío y se particionó entre diclorometano (50 ml) y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico (50 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite (0,89 g), que se usó sin necesidad de purificación adicional.

10 10 El hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-difluorometoxibencilo se preparó a partir de cis-1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 4-difluorometoxibencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,202 g, 58% para todos); (Obtenido: C, 51,4; H, 6,2; N, 8,0%. $C_{15}H_{20}F_2N_2O_3$, HCl requiere C, 51,4; H, 6,0; N, 8,0%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,87 (2H, br), 7,44 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,24 (1H, t, J 74 Hz), 7,19 (2H, d, J 8,8 Hz), 5,11 (2H, s), 4,32 (2H, m), 3,14 (2H, d, J 13,2 Hz), 3,06 (2H, dd, J 5,2 y 13,2 Hz), y 1,31 (6H, d, J 7,2 Hz).

Ejemplo 67

20 Fumarato del éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

25 El ácido 6-(3-metilbutoxi)nicotínico se preparó a partir de ácido 6-cloronicotínico (0,50 g), 3-metil-1-butanol (0,36 ml) e hidruro sódico (60%, 0,32 g) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,25 g, 38%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 12,97 (1H, m), 8,71 (1H, d, J 2,5 Hz), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 6,87 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,36 (2H, t, J 7 Hz), 1,75 (1H, nonet, J 6,5 Hz), 1,62 (2H, q, J 6,5 Hz) y 0,93 (6H, d, J 6,5 Hz); HPLC (XTERRA, 20/50, 220 nm) 99% (3,90 min).

30 30 [6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-il]-metanol se preparó a partir de ácido 6-(3-metilbutoxi)nicotínico (0,24 g) e hidruro de aluminio litio (0,5 M, THF, 3,5 ml) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (0,19 g, 86%); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,08 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,59 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,60 (2H, s), 4,30 (2H, t, J 6,5 Hz), 1,81 (1H, nonet, J 6,7 Hz), 1,66 (3H, q, J 7 Hz) y 0,96 (6H, d, J 6,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 86% (2,54 min).

35 35 Éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de [6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-il]-metanol (0,19 g), hidruro sódico (60%, 0,048 g) y 4-terc-butoxicarbonil-1-cloro-carbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina (0,25 g) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de un aceite pálido (0,052 g, 13%); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,15 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 6,71 (1H, d, J 8,5 Hz), 5,07 (2H, s), 4,32 (2H, t, J 7 Hz), 4,18 (2H, m), 3,95 (2H, m), 2,95 (2H, m), 1,81 (1H, nonet, J 7 Hz), 1,67 (2H, q, J 7 Hz), 1,47 (9H, s), 1,22 (6H, d, J 7 Hz) y 0,96 (6H, d, J 6,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 91% (7,19 min).

45 45 Fumarato del éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (0,05 g) y HCl (4M, dioxano, 0,2 ml) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,012 g, 28%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,15 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J 8,5, 2 Hz), 6,79 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,60 (2H, s), 5,02 (2H, s), 4,27 (2H, t, J 7 Hz), 3,95 (2H, m), 2,75 (2H, d, J 12 Hz), 2,68 (2H, dd, J 12, 4 Hz), 1,74 (1H, nonet, J 6,7 Hz), 1,60 (2H, q, J 7 Hz), 1,18 (6H, d, J 7 Hz) y 0,92 (6H, d, J 6,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 95% (4,46 min).

50

Ejemplo 68

55 Hemifumarato del éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

60 60 El ácido 6-(ciclohexilmethoxi)nicotínico se preparó a partir de ácido 6-cloronicotínico (0,50 g), ciclohexilmethanol (0,41 ml) e hidruro sódico (60%, 0,32 g) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,42 g, 56%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 12,97 (1H, br), 8,70 (1H, d, J 2,5 Hz), 8,12 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 6,88 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,14 (2H, d, J 6 Hz), 1,81-1,60 (6H, m), 1,20 (3H, sept de tripletes, J 12, 2,5 Hz) y 1,03 (2H, dq, J 11, 2,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 100% (1,47 min).

65 65 [5-(2-ciclohexilmethoxi)piridil]metanol se preparó a partir de ácido 6-ciclohexilmethoxinicótínico (0,39 g) e hidruro de aluminio litio (0,5 M, THF, 3,5 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (0,36 g, 96%); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,07 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 6,72 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,60 (2H, s), 4,08 (2H, d, J 6,5 Hz), 1,88-1,67 (6H, m), 1,24 (3H, septeto de tripletes, J 12, 3 Hz) y 1,04 (2H, dq, J 12, 3 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 77% (4,49 min).

ES 2 306 736 T3

5 Éster 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de [5-(2-ciclohexilmetoxi)piridil]metanol (0,36 g), hidruro sódico (60%, 0,77 g) y 4-terc-butoxicarbonil-1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina (0,40 g) de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de un aceite pálido (0,035 g, 5%): δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,14 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 6,72 (1H, d, J 8,5 Hz), 5,07 (2H, s), 4,18 (2H, m), 4,09 (2H, d, J 6,5 Hz), 3,92 (2H, m), 2,95 (2H, m), 1,88-1,65 (6H, m), 1,47 (9H, s), 1,24 (3H, septeto de tripletes, J 12,5, 3 Hz), 1,22 (6H, d, J 7 Hz) y 1,05 (2H, dq, J 13, 3 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 91% (8,06 min).

10 10 Éster hemifumarato 6-(3-metil-butoxi)-piridin-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de [5-(2-ciclohexilmetoxi)piridil]metilo 4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato (0,03 g) y HCl (4M, dioxano, 0,2 ml) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,011 g, 45%): δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,14 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J 8,5, 2,5 Hz), 6,80 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,58 (1H, s), 5,01 (2H, s), 4,06 (2H, d, J 6 Hz), 3,93 (2H, m), 2,73 (2H, d, J 12 Hz), 2,67 (2H, dd, J 12, 4,5 Hz), 1,80-1,60 (6H, m), 1,19 (3H, septeto de tripletes, J 12, 3 Hz), 1,17 (6H, d, J 7 Hz) y 1,02 (2H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 100% (5,83 min).

Ejemplo 69

20 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-ethyl-2-fluorobencilo.

25 4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-ethyl-2-fluorobencilo se preparó a partir de 4-terc-butilpiperazina-1-carboxilato de 4-bromo-2-fluorobencilo y dietilzinc de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 59.

30 30 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-ethyl-2-fluorobencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-ethyl-2-fluorobencilo de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,18 (3H, t, J 7,7 Hz), 1,28 (6H, d, J 7,2 Hz), 2,62 (2H, q, J 7,7 Hz), 3,05-3,2 (4H, m), 4,28 (2H, sexteto, J 7,1 Hz), 5,15 (2H, s), 7,05-7,1 (2H, m), 7,39 (1H, t, J 7,9 Hz) y 9,0-10,0 (2H, br); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 96% (3,65 min).

Ejemplo 70

35 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-pentilbencilo.

40 4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-pentilbencilo se preparó a partir de 4-terc-butilpiperazina-1-carboxilato de 4-bromo-2-fluorobencilo y dipentilzinc de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 59.

45 45 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-pentilbencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-pentilbencilo de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,85 (3H, t, J 7,0 Hz), 1,27 (10H, m), 1,55 (2H, sexteto, J 7,0 Hz), 2,60 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,03-3,2 (4H, m), 4,30 (2H, sexteto, J 7,1 Hz), 5,15 (2H, s), 7,05-7,1 (2H, m), 7,39 (1H, t, J 7,9 Hz) y 8,8-9,8 (2H, br); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 96% (6,46 min).

Ejemplo 71

50 Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(terc-butilamino)carbonil]oxibencilo.

55 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(terc-butilamino)carbonil]oxibencilo: a una solución agitada de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo (1,35 g, 3,7 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadieron isocianato de terc-butilo (0,85 ml, 7,4 mmol) y trietilamina (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se diluyó con isohexano (30 mL) y se concentró al vacío. El residuo sólido se lavó con isohexano para dar el producto bruto en forma de un sólido de color blanco (1,74 g, >100%) que se usó sin necesidad de purificación adicional.

60 60 A una solución agitada del producto bruto a partir del anterior (3,7 mmol) en metanol (10 mL) se añadió gota a gota HCl-dioxano (4M, 9,2 ml, 10 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h entonces se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico (10 mL) al residuo que se dejó reposar durante 18 h. El precipitado formado se filtró, se lavó con éter y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (1,15 g, 80%): HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 91,4% (1,81 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,269(9H, s), 3,119(4H, bt), 3,673(4H, bs), 4,141(2H, s), 6,998(2H, d, J 8,5 Hz), 7,322(2H, d, J 8,5 Hz) y 7,522(1H, s).

Ejemplo 72

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,5-difluorobencilo se preparó a partir de *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 2,5-difluorobencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,247 g, 77% para todos); (Obtenido: C, 52,5; H, 6,1; N, 8,7%. $C_{14}H_{18}F_2N_2O_2$, HCl requiere C, 52,4; H, 6,0; N, 8,7%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6), 9,98 (2H, br), 7,29 (3H, m), 5,15 (2H, s), 4,31 (2H, m), 3,15 (2H, d, J 12,8 Hz), 3,06 (2H, dd, J 5 y 13 Hz), y 1,31 (6H, d, J 7,2 Hz).

10

Ejemplo 73

15

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,3-difluorobencilo se preparó a partir de *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 2,3-difluorobencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,1846 g, 57% para todos); (Obtenido: C, 52,4; H, 6,0; N, 8,6%. $C_{14}H_{18}F_2N_2O_2$, HCl requiere C, 52,4; H, 6,0; N, 8,7%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6), 10,07 (1H, br), 9,33 (1H, br), 7,44 (1H, m), 7,28 (2H, m), 5,21 (2H, s), 4,30 (2H, m), 3,14 (2H, d, J 13,2 Hz), 3,06 (2H, m), y 1,31 (6H, d, J 7,2 Hz).

20

Ejemplo 74

25

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluorobencilo.

30

4-terc-butoxicarbonil-*cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluorobencilo se preparó a partir de *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina y alcohol 2,6-difluorobencílico de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de una goma incolora (0,251 g, 65%); R_f (Sílice, éter isopropílico) 0,35; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,29 (1H, m), 6,90 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,16 (2H, m), 3,92 (2H, br), 2,95 (2H, br), 1,47 (9H, s), 1,21 (6H, d, J 6,8 Hz).

35

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluorobencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonil-*cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluorobencilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 52 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,1585 g, 76%); (Obtenido: C, 52,5; H, 6,3; N, 8,7%. $C_{14}H_{18}F_2N_2O_2$, HCl requiere C, 52,4; H, 6,0; N, 8,7%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,02 (1H, br, s), 9,29 (1H, br, s), 7,51 (1H, m), 7,16 (2H, m), 5,18 (2H, s), 4,24 (2H, m), 3,12 (2H, d, J 12,8 Hz), 3,04 (2H, dd, J 5 y 12,8 Hz), y 1,28 (6H, d, J 7,2 Hz).

40

Ejemplo 75

45

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,4-dimetilbencilo se preparó a partir de *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 2,4-dimetilbencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido higroscópico de color blanco (0,1384 g, 44% para todos); (Obtenido: C, 60,9; H, 8,1; N, 8,9%. $C_{16}H_{24}N_2O_2$, HCl, 0,25H₂O requiere C, 60,6; H, 8,1; N, 8,8%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,53 (2H, br), 7,19 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,03 (1H, s), 6,99 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,07 (2H, s), 4,29 (2H, m), 3,13 (2H, d, J 13,2 Hz), 3,04 (2H, dd, J 5,2 y 13,2 Hz), 2,27 (3H, s), 2,26 (3H, s) y 1,29 (6H, d, J 7,2 Hz).

50

Ejemplo 76

55

Hidróxido de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(propilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de propilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (25,3%); HPLC (XTERRA, 50/80) 98% (1,18 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,877(3H, t, J 7,5 Hz), 1,470(2H, m), 3,006(2H, q, J 6,5 Hz), 3,112(4H, bt), 3,673(4H, bt), 4,141(2H, s), 7,017(2H, d, J 8,5 Hz), 7,323(2H, d, J 8,5 Hz), 7,715(1H, t) y 9,126 (2H, bs).

60

Ejemplo 77

65

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(ciclohexilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de ciclohexilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (41,4%); HPLC (XTERRA, 50/80) 89% (3,63 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,234(6H, m), 1,554(1H, bd), 1,700(2H, bd), 1,808(2H, bd), 3,113(4H, bt), 3,677(4H, bs), 4,142(2H, s), 7,012(2H, d, J 8,5 Hz), 7,316(2H, d, J 8,0 Hz), 7,661(1H, d) y 9,189(1H, bs).

Ejemplo 78

Fumarato de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-4-difluorometoxibencilo.

5 Alcohol 2-fluoro-4-hidroxibencílico: a una solución agitada de 3-fluorofenol (10,4 g) e hidróxido potásico (85%, 6,1 g) en agua (20 ml) a 60°C se añadió gota a gota durante 1 h una solución de 37% de formaldehído acuoso (14,3 ml) en adición de agua (20 ml). La mezcla se enfrió a 40°C, se agitó durante 18 h entonces se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico), se concentró al vacío y se purificó mediante 10 cromatografía en columna (SiO₂; acetato de etilo-isohexano, 1:1) para dar el producto en forma de sólido cristalino de color blanco (1,0 g, 8%): δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,70 (1H, m, OH), 7,21 (1H, t, J 8,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J 8, 2, Hz), 6,51 (1H, dd, J 12, 2 Hz), 4,98 (1H, m, OH) y 4,41 (2H, s); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 93% (0,54 min).

15 Alcohol 4-difluorometoxi-2-fluorobencílico: a una solución agitada de hidróxido potásico en polvo (85%, 2,2 g) en 2-propanol (20 ml) se añadió gota a gota una solución de alcohol 2-fluoro-4-hidroxibencílico (1,0 g) en 2-propanol (5 ml). La mezcla se enfrió a -10°C y se hizo burbujeante clorodifluorometano en ella y se agitó la mezcla durante 10 min. El matraz de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 30 min a -10°C entonces se dejó atemperar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (2 x 30 ml) y agua (30 ml). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna [SiO₂, isohexano-acetato de etilo (9:1 → 4:1)] para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,47 g, 35%): δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,43 (1H, t, J 8 Hz), 6,94 (1H, dd, J 8, 2,5 Hz), 6,87 (1H, dd, J 10,5, 2,5 Hz), 6,50 (1H, t, J 73 Hz) y 4,74 (2H, d, J 6 Hz).

20 Fumarato de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-difluorometoxi-2-fluorobencílico se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 4-difluorometoxi-2-fluorobencílico de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 48 para dar el producto en forma de sólido de color blanco apagado (0,072 g, 41% para todos); ν_{max} (nujol)/cm-1 3391, 2595, 1702, 1630, 1511, 1420, 1378, y 1342; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,48 (1H, m), 7,30 (1H, t), 7,18-7,14 (2H, m), 6,58 (2H, s), 5,10 (2H, s), 3,97 (2H, t, J 6 Hz), 2,79 (2H, d, J 12,5 Hz), 2,72 (2H, dd, J 4,3 y 12,3 Hz), y 1,19 (6H, d, J 6,9 Hz).

Ejemplo 79

30 Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 3-benciloxibencílico se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 3-benciloxibencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,254 g, 65% para todos); ν_{max} (nujol)/cm-1 3320, 2684, 2587, 1716, 1694, 1599, 1415, y 1312; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,02 (1H, br), 9,27 (1H, br), 7,45-7,28 (6H, m), 7,01-6,94 (3H, m), 5,11 (2H, s), 5,09 (2H, s), 4,33 (2H, m), 3,15 (2H, d, J 13,2 Hz), 3,07 (2H, m), y 1,31 (6H, d, J 7,6 Hz).

Ejemplo 80

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencílico.

40 Alcohol 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencílico: a una solución agitada de hidróxido potásico en polvo (85%, 7,2 g) en 2-propanol (60 ml) se añadió gota a gota una solución de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico (3,5 g) en 2-propanol (20 ml). La mezcla se enfrió a -10°C y se hizo burbujeante clorodifluorometano en ella se agitó la mezcla durante 10 min. El recipiente de la reacción se selló y la mezcla se agitó durante 30 min a -10°C entonces se dejó atemperar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (2 x 100 ml) y agua (100 ml). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna [SiO₂, isohexano-acetato de etilo (9:1 → 4:1)] para dar el producto en forma de un aceite transparente (1,83 g, 40%): δ_H (400 MHz, CDCl₃) 6,74 (1H, t, J 4 Hz), 6,70 (1H, t, J 4 Hz), 6,51 (1H, t, J 73 Hz) y 4,75 (2H, d, J 6,5 Hz).

50 Hidrocloruro de cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-difluoro-metoxibencílico: a una suspensión agitada de hidróxido sódico (60%, 86 mg, 1,5 eq.) en DMF (2 mL) a 0°C se añadió gota a gota una solución de cis-2,6-dimetil-1-(clorocarbonil)-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina (0,40 g, 1 eq.) y alcohol 4-difluoro-metoxi-2,6-difluorobencílico (0,30 g, 1 eq.) en DMF (5 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas entonces se particionó entre agua (20 mL) y acetato de etilo (2 x 20 mL). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar un aceite de color amarillo (0,72 g), que se usó sin necesidad de purificación adicional.

60 Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencílico se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina y alcohol 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencílico de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de sólido de color blanco (0,1406 g, 65% para todos); ν_{max} (nujol)/cm-1 3342, 1684, 1640, 1599, 1378, 1308, 1166, y 1089; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,69 (2H, br), 7,38 (1H, t, J 73 Hz), 7,15-7,10 (2H, m), 5,14 (2H, s), 4,24 (2H, m), 3,13 (2H, d, J 13 Hz), 3,05 (2H, dd, J 5,2 y 13 Hz), y 1,27 (6H, d, J 7,2 Hz).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 81

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de (+/-)-S-4-[(2-butilamino)carbonil]oxibencilo, se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de (+/-) sec-butilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (41,2%); punto de fusión 185,7-205,6°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,871(3H, t, J 7,5 Hz), 1,090(3H, d, J 7,0 Hz), 1,440(2H, m), 3,115(4H, t), 3,455(1H, m), 3,672(4H, bt) 4,142(2H, s), 7,012(2H, d, J 8,5 Hz), 7,325(2H, d, J 8,5 Hz), 7,584(1H, d) y 9,085(1H, bs).

10

Ejemplo 82

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(ciclopentilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de ciclopentilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (88,2%); punto de fusión 196,5-197,6°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,499(4H, m), 1,652(2H, m), 1,828(2H, m), 3,116(4H, bt), 3,312(5H, bs), 3,678(4H, bt), 3,818(1H, m), 4,142(2H, s), 7,017(2H, d, J 8,0 Hz), 7,321(2H, d, J 8,5 Hz), 7,736(1H, d) y 9,157(2H, bs).

20

Ejemplo 83

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(1-adamantilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de adamantanilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (38,2%); punto de fusión 200,7-200,8°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,612(6H, m), 1,905(6H, m), 2,027(3H, bs), 3,119(4H, bt), 3,669(4H, bs), 4,138(2H, s), 6,987(2H, d, J 8,5 Hz), 7,321(2H, d, J 8,5 Hz), 7,449(1H, bs) y 9,070(2H, s).

30

Ejemplo 84

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-propenilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de alilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (18,6%); punto de fusión 193,8-193,9°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,101(4H, bt), 3,689(4H, bs), 3,757(2H, bs), 4,147(2H, s), 5,102(1H, dd, J 1,5, 10,5 Hz), 5,201(1H, d, J 1,5, 17,5 Hz), 7,026(2H, d, J 8,5 Hz), 7,332(2H, d, J 8,5 Hz), 7,925(1H, t) y 9,431(2H, bs).

40

Ejemplo 85

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(fenilamino)carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de ciclohexilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (8,0%); punto de fusión 177,9-201,9°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,127(4H, bt), 3,687(4H, bs), 4,180(2H, s), 7,055(1H, t, J 7,5 Hz), 7,144(2H, d, J 8,5 Hz), 7,323(2H, t, J 8,5 Hz), 7,391(2H, d, J 8,5 Hz), 7,495(2H, d, J 7,5 Hz), 9,078(2H, s) y 10,191(1H, s).

50

Ejemplo 86

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[[4-(2-propil)fenilamino]carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 4-(2-propil)fenilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (4,8%); punto de fusión 234,2-234,3°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,179(6H, d, J 7,0 Hz), 3,121(4H, bt), 3,647(4H, bs), 4,168(2H, s), 7,141(2H, d, J 8,5 Hz), 7,183(2H, d, J 8,5 Hz), 7,387(4H, m), (9,019(2H, bs) y 10,089(1H, s).

60

Ejemplo 87

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de (+/-)-S-4-[[1-feniletil]amino]carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 1-feniletilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (54,2%); punto de fusión 231,9-232,0°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,411(3H, d, J 7,0 Hz), 3,101(4H, bt), 3,668(4H, bs), 4,132(2H, s), 4,701(1H, m), 7,00(2H, d, J 8,0 Hz), 7,327(6H, m), 8,297(1H, bd) y 9,175(2H, bs).

65

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 88

Hidrocloruro de S-4-[(4-Etoxicarbonil)fenilamino]-carbonil]-oxibencipiperazina-1-tiocarboxilato se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 4-(etoxicarbonil)-fenilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (77,3%); punto de fusión 201,0-201,5°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,308(3H, t, J 7,0 Hz), 3,122(4H, bt), 3,680 (4H, bt), 4,175(2H, s), 4,277(2H, q, J 7,0 Hz), 7,183(2H, d, J 8,5 Hz), 7,396(2H, d, J 8,5 Hz), 7,626(2H, d, J 9,0 Hz), 7,923(2H, d, J 9,0 Hz), 9,085(2H, bs) y 10,619(1H, bs).

10

Ejemplo 89

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil]oxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 3-cloro-4-fluorofenilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (39,5%); punto de fusión 204,1-204,2°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,113(4H, bt), 3,686(4H, bs), 4,168(2H, s), 7,401(2H, d, J 8,5 Hz), 7,593(4H, m), 7,718(1H, dd, J 2,5, 7,0 Hz), 9,229(2H, bs) y 10,458(1H, bs).

Ejemplo 90

Hidrocloruro de S-4-[(4-difluorometoxifenil)amino]-carbonil]oxibencipiperazina-1-tiocarboxilato se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 4-difluorometoxifenilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (30,7%); punto de fusión 203,7-203,8°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,116(4H, bt), 3,683(4H, bs), 4,171(2H, s), 7,155(4H, d, J 8,5 Hz), 7,387(2H, d, J 8,5 Hz), 7,520(2H, d, J 9,0 Hz), 9,206(2H, s) y 10,285(1H, bs).

Ejemplo 91

30

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 4-metilbencilo se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 4-metilbencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,2614 g, 87% para todos); ν_{\max} (diffuse reflectance)/cm-1 2749, 2656, 2541, 1697, 1594, 1518, 1330, y 1112; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,05 (1H, br), 9,32 (1H, br), 7,26 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,18 (2H, d, J 8,0 Hz), 5,07 (2H, s), 4,30 (2H, m), 3,14 (2H, d, J 12,8 Hz), 3,05 (2H, m), 2,30 (3H, s), y 1,30 (6H, d, J 7,2 Hz).

Ejemplo 92

40

Fumarato de 2-etilpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-4-difluorometoxibencilo.

(RS) 4-terc-butoxicarbonil-2-etilpiperazina: a una solución agitada de dihidrocloruro de 2-etilpiperazina (J. Org. Chem., 1987, 52(6), 1045, 5,0 g) y trietilamina (9,3 ml) en DCM (50 ml) a 0°C se añadió di-terc-butil-dicarbonato (6,5 g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, se lavó sucesivamente con agua, solución diluida de hidróxido sódico, agua y salmuera entonces se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite transparente (5,1 g); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,78 (1H, m), 3,71 (1H, d, J 12,5 Hz), 2,81 (1H, dt, J 11,5, 2,5 Hz), 2,69 (1H, t, J 10,5 Hz), 2,48 (1H, td, J 11,5, 3 Hz), 2,29 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,31 (1H, dd, J 7,5, 6 Hz), 1,25 (1H, dd, J 7,5, 6 Hz) y 0,87 (3H, t, J 7 Hz); GC (150°C-10 min-320°C) 93%, 5,13 min.

(RS) 1-clorocarbonil-2-ethyl-4-terc-butoxicarbonil-piperazina: una solución de (RS) 4-terc-butoxicarbonil-2-ethylpiperazina (3,95 g) y piridina (1,64 ml) en DCM (35 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de trifosgeno (2,1 g) en DCM (100 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min entonces se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La solución orgánica se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en isohexano, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite transparente (3,73 g) que se usó sin necesidad de purificación adicional; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 4,39-3,80 (4H, m), 3,39-2,69 (3H, m), 1,66 (2H, m), 1,47 (9H, s), 0,96 (2,7H, d, J 7 Hz) y 0,89 (0,3H, d, J 7 Hz); GC (150°C-10 min-320°C) 83%, 8,72 min.

60

(+/-) 4-Difluorometoxibencil-2-ethyl-4-terc-butoxicarbonil-piperazina-1-carboxilato: a una solución agitada de 4-difluorometoxibenzaldehído (1,0 g) en metanol (20 ml) se añadió borhidruro sódico (0,11 g). La mezcla se agitó durante 2 h entonces se concentró al vacío. El residuo se particionó entre DCM (30 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2M, 30 ml). La fase orgánica se filtró a través de un filtro de PTFE y se concentró al vacío para dar un aceite transparente (0,89 g). El residuo se combinó con (RS) 1-clorocarbonil-2-ethyl-4-terc-butoxicarbonil-piperazina (1,1 g) e hidruro sódico (0,31 g) de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (1,46 g), que se usó sin necesidad de purificación adicional.

ES 2 306 736 T3

Fumarato de 2-etilpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-4-difluorometoxibencilo: (+/-) 4-difluorometoxibencil-2-etil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-carboxilato (0,045 g) y HCl-dioxano (4M, 0,2 ml) se combinaron de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,023 g); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,41 (1H, d, J 8 Hz), 7,21 (1H, t, J 74 Hz), 7,17 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,56 (2H, s), 5,08 (1H, d, J 13 Hz), 5,04 (1H, d, J 13 Hz), 3,91 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,90 (3H, m), 2,73 (1H, m), 2,57 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,62 (1H, m) y 0,77 (3H, t, J 7 Hz).

Ejemplo 93

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(4-metoxifenil)amino]carboniloxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 4-metoxifenilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (22,4%); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,272(3H, s), 3,354(4H, bm), 3,445(4H, bs), 4,162(2H, s), 6,860(1H, d, J 7,5 Hz), 7,139(2H, d, J 9,0 Hz), 7,192(1H, t, J 7,5 Hz), 7,293(2H, d, J 8,5 Hz), 7,370(2H, d, J 8,5 Hz) y 10,104(1H, bs).

Ejemplo 94

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(3-metilbencil)amino]carboniloxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 3-metilbencilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (58,4%); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,302(3H, s), 3,344(4H, bm), 3,436(4H, bs), 4,125(2H, s), 4,231(2H, d, J 6,5 Hz), 7,071(5H, m), 7,228(1H, t, J 7,5 Hz), 7,318(2H, d, J 8,5 Hz) y 8,232(1H, t, J 6,5 Hz).

Ejemplo 95

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(4-metoxibencil)amino]carboniloxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo e isocianato de 4-difluorometoxifenilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 71 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (66,0%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,338(4H, bm), 3,437(4H, bs), 3,737(3H, s), 4,116(2H, s), 4,184(2H, d, J 6,0 Hz), 6,902(2H, d, J 8,5 Hz), 7,024(2H, d, J 8,5 Hz), 7,227(2H, d, J 9,0 Hz), 7,318(2H, d, J 8,5 Hz) y 8,193(1H, t, J 6,0 Hz).

Ejemplo 96

Fumarato de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(2-propil)oxibencilo.

Alcohol 2,6-difluoro-4-(2-propoxi)bencílico: una mezcla de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico (0,20 g), carbonato de cesio (0,22 g) y 2-yodopropano (0,14 ml) en DMF (10 ml) se calentó a 40°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente entonces se puso en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (0,25 g) que se usó sin necesidad de purificación adicional: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 6,44 (1H, t, J 4 Hz), 6,40 (1H, t, J 4 Hz), 4,69 (2H, d, J 5,5 Hz), 4,48 (1H, hept., J 6 Hz) y 1,33 (6H, d, J 6 Hz).

Fumarato de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(2-propoxi)bencilo se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 2,6-difluoro-4-(2-propoxi)bencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 48 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,16 (6H, d, J 6,9 Hz), 1,26 (6H, d, J 6,0 Hz), 2,65-2,8 (4H, m), 3,90 (2H, m), 4,68 (1H, hepteto, J 6,0 Hz), 5,02 (2H, s), 6,6 (2H, s, fumarato) y 6,75 (2H, m), NH no observado; HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 94% (4,00 min).

Ejemplo 97

Piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencilo.

4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de 4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencilo: una mezcla de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de 4-hidroxibencilo (100 mg, 0,28 mmol), carbonato de cesio (140 mg, 1,5 eq) y α -bromoacetofenona (84 mg, 1,5 eq) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se puso en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). El combinado de extractos orgánicos se lavó con agua (30 mL), se secó (MgSO₄) y se condensó para dar el producto deseado (129 mg, 96%) en forma de aceite de color amarillo: NMR δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,40 (9H, s), 3,30-3,36 (4H, m), 3,43 (4H, br s), 4,07 (2H, s), 5,54 (2H, s), 6,86-6,91 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,54-7,60 (2H, m) y 7,66-7,72 (1H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 96,1% (6,56 min).

ES 2 306 736 T3

5 Piperazina-1-tiocarboxilato de 4-(2-oxo-2-feniletoxi)bencilo: a una solución de 4-terc-butoxicarbonil-piperazina-1-tiocarboxilato de 4-(2-oxo-2-feniletoxi)-bencilo (72,1 mg) en acetato de etilo (2 mL) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 380 uL, 10 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se suspendió en diclorometano (4 mL) y se agitó con MP-CO₃ (1 g, 17 eq) a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación por cromatografía de intercambio iónico [SCX-2 (500 mg); DCM, MeOH, NH₃-MeOH] proporcionó el producto deseado (44,7 mg, 79%) en forma de un aceite incoloro: NMR δ_H (400 MHz; CDCl₃) 2,82-2,86 (4H, m), 3,41-3,63 (4H, br s), 4,12 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,84-6,90 (2H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,46-7,52 (2H, m) y 7,58-7,64 (1H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 235 nm) 97,7% (2,05 min).

10

Ejemplo 98

Fumarato de 2-ethylpiperazina-1-carboxilato de (R)-4-difluorometoxibencilo.

15 (R) 4-Difluorometoxibencil-2-ethyl-4-terc-butoxicarbonil-piperazina-1-carboxilato: una muestra de (+/-) 4-difluorometoxibencil-2-ethyl-4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-carboxilato bruto (Ejemplo 92, 0,1 g) en solución en isohexano-2-propanol (9:1, 0,7 ml) se separó por HPLC [Chiralcel AD; isohexano-2-propanol (9:1)] para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,053 g); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,35 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,11 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,51 (1H, t, J 74 Hz), 5,13 (1H, d, J 12,5 Hz), 5,09 (1H, d, J 12,5 Hz), 4,19-3,82 (4H, m), 3,09-2,70 (3H, m), 1,57 (2H, m), 1,46 (9H, m) y 0,88 (3H, m); HPLC [Chiralcel AD 300 x 4,6 mm; hexano-2-propanol (9:1), 1,0 ml/min, 220 nm] 98% (10,51 min).

20 25 Fumarato de (R) 4-Difluorometoxibencil-2-ethylpiperazina-1-carboxilato: (R) 4-difluorometoxibencil-2-ethyl-4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-carboxilato (0,045 g) se preparó a partir de (R) 4-difluorometoxibencil-2-ethyl-4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-carboxilato de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,023 g); punto de fusión 164°C (decomp.); δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7,41 (1H, d, J 8 Hz), 7,21 (1H, t, J 74 Hz), 7,17 (1H, d, J 8,5 Hz), 6,56 (2H, s), 5,08 (1H, d, J 13 Hz), 5,04 (1H, d, J 13 Hz), 3,91 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,90 (3H, m), 2,73 (1H, m), 2,57 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,62 (1H, m) y 0,77 (3H, t, J 7 Hz).

30

Ejemplo 99

Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-bencenosulfoniloxibencilo.

35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 102

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-metoxibencilo.

5 Alcohol 2-fluoro-5-metoxibencílico: a una solución agitada de 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (0,5 g) en metanol (10 ml) se añadió borhidruro sódico (0,061 g). La mezcla se agitó durante 2 h entonces se concentró al vacío. El residuo se particionó entre DCM (2 x 15 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2M, 10 ml). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar un aceite claro (0,5 g), que se usó sin necesidad de purificación adicional.

10 Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-metoxibencilo se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 2-fluoro-5-metoxibencílico de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 54 para dar el producto en forma de cristales de color blanco (0,2714 g, 82% para todos); (Obtenido: C, 53,95; H, 6,7; N, 8,3%. $C_{15}H_{21}FN_2O_3$, HCl requiere C, 54,1; H, 6,7; N, 8,4%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,84 (2H, br), 7,16 (1H, t, J 9,2 Hz), 6,99 (1H, m), 6,94 (1H, m), 5,13 (2H, s), 4,31 (2H, m, J 6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,14 (2H, d, J 13 Hz), 3,06 (2H, dd, J 5,2 y 13 Hz), y 1,31 (6H, d, J 7,2 Hz).

Ejemplo 103

20 Fumarato de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 3-difluorometoxibencilo se preparó a partir de cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 3-difluorometoxibencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 48 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,2816 g, 65% para todos); (Obtenido: C, 53,0; H, 5,8; N, 6,4%. $C_{15}H_{20}F_2N_2O_3$, $C_4H_4O_4$ requiere C, 53,0; H, 5,6; N, 6,5%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,43 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,24 (1H, s), 7,21 (1H, t, J 74 Hz), 7,13 (2H, m, J 8,0 Hz), 6,59 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,02 (2H, m, J 6 Hz), 2,82-2,72 (4 H, m), y 1,22 (6H, d, J 6,8 Hz).

Ejemplo 104

30 Hidrocloruro de piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-propanosulfoniloxibencilo se preparó a partir de 4-terc-butoxicarbonilpiperazina-1-tiocarboxilato de S-4-hidroxibencilo y cloruro de 1-propilsulfonilo de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos 71 y 99 para dar el producto en forma de goma incolora (51,6%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 96,3% (1,11 min); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,033(3H, t, J 7,5 Hz), 1,846(2H, m), 3,117(4H, bs), 3,480(2H, t, J 7,5 Hz), 3,685(4H, bs), 4,179(2H, s), 7,269(2H, d, J 9,0 Hz), 7,438(2H, d, J 8,5 Hz) y 9,236(2H, bs).

Ejemplo 105

40 Fumarato del éster 2,6-difluoro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, hidrocloruro del cloruro de 3-picolilo y cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (6H, d, J 6,9 Hz), 2,78-2,90 (4H, m), 4,04 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,55 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J 0,8, 4,8 Hz), 7,75 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J 1,6, 4,8 Hz) y 8,67 (1H, m), NH not observed; HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 99,6% (1,82 min).

Ejemplo 106

50 Fumarato de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-propoxibencilo se preparó a partir de (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina, 1-yodopropano y alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (19,2%); punto de fusión 193,9-194,0°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,958(3H, t, J 7,5 Hz), 1,140(3H, d, J 7,0 Hz), 1,715(2H, m), 2,817(2H, m), 2,982(2H, m), 3,687(2H, m), 4,097(1H, bs), 5,027(2H, q, J 11,0 Hz), 6,573 (2H, s) y 6,773(2H, d, J 10,0 Hz).

Ejemplo 107

60 Fumarato de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-4-difluorometoxibencilo se preparó a partir de (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina y alcohol 4-difluorometoxibencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 48 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (24,0%); punto de fusión 123,9-124,5°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,174(3H, d, J 7,0 Hz), 2,622(1H, m), 3,003(2H, m), 3,766(1H, dd, J 2,5, 13 Hz), 4,187(1H, m), 5,067(2H, m), 6,542 (2H, s), 7,178(2H, d, J 9,0 Hz), 7,244(1H, t, J 74,0) y 7,424(2H, d, J 8,5 Hz).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 108

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-benciloxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina, cloruro de bencilo y alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52, 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,229 g, 56% para todos); (Obtenido; C, 61,5; H, 6,5; N, 6,8%. $C_{21}H_{25}FN_2O_3$, HCl requiere C, 61,7; H, 6,4; N, 6,85%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,86 (1H, br), 9,17 (1H, br), 7,45-7,33 (5H, m), 7,17 (1H, t, J 9 Hz), 7,08 (1H, m, J 2,8 Hz), 7,02 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,09 (2H, s), 4,29 (2H, m), 3,15 (2H, d, J 12,8 Hz), 3,06 (2H, dd, J 4,8 y 12,8 Hz), y 1,29 (6H, d, J 7,2 Hz).

10

Ejemplo 109

Fumarato de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-fenil)propoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, bromuro de 3-fenilpropilo y *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 48, 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (6H, d, J 6,9 Hz), 2,00 (2H, m), 2,64-2,80 (6H, m), 3,88, (2H, m), 4,02 (2H, t, J 6,4 Hz), 5,03 (2H, s), 6,60 (2H, s, fumarato), 6,76 (2H, m) y 7,18-7,30 (5H, m), NH no observado; HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 99% (6,75 min).

20

Ejemplo 110

Hidrocloruro de piperazina-1-carboxilato de 4-bromo-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 4-bromo-2-fluorobencílico y 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (26,5%); punto de fusión 209,5-209,6°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,078(4H, bt), 3,594(4H, bt), 5,118(2H, s), 7,455(2H, m), 7,592(1H, m) y 9,147(2H, bs).

30

Ejemplo 111

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(2-propenil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, bromuro de alilo y *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (6H, d, J 6,9 Hz), 2,75-2,87 (4H, m), 4,04 (2H, m), 4,51 (2H, dt, J 5,3, 1,5 Hz), 5,14 (2H, s), 5,32 (1H, dq, J 10,5, 1,5 Hz), 5,41 (1H, dq, J 17,3, 1,5 Hz), 6,00 (1H, ddt, J 17,3, 10,5, 5,3 Hz) y 6,45 (2H, m), NH no observado; HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 97,3% (3,89 min).

40

Ejemplo 112

Fumarato de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-difluorometoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencílico y (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (2,9%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 86,0% (1,55 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,154(3H, d, J 7,0 Hz), 2,639 (1H, bm), 2,863(2H, bm), 3,007(2H, bm), 3,714(1H, bd), 4,122(1H, bs), 5,106(2H, q), 6,590(2H, s), 7,108(2H, d, J 8,5 Hz) y 7,360(1H, t, J 73 Hz).

50

Ejemplo 113

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-difluorometoxibencilo.

Alcohol 2-fluoro-5-difluorometoxibencílico: a una solución agitada de hidróxido potásico en polvo (85%, 6,56 g) en 2-propanol (70 ml) se añadió gota a gota una solución de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico (1,43 g) en 2-propanol (5 ml). La mezcla se enfrió a -10°C y se hizo burbujeante clorodifluorometano en la mezcla agitada durante 10 min. El matraz de reacción se selló y la mezcla se agitó durante 30 min a -10°C entonces se dejó atemperar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se partió entre éter isopropílico (2 x 100 ml) y agua (350 ml). El combinado de extracciones orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna [SiO_2 , isopropílico éter-pentano (1:4 → 1:0)] para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,86 g, 44%); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,25 (1H, m), 7,03 (2H, m), 6,46 (1H, t, J 74 Hz), 4,76 (2H, d, J 6 Hz) y 1,85 (1H, t, J 6 Hz).

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-difluorometoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-difluorometoxibencílico y *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,1473 g, 84%); ν_{max} (reflectancia difusa)/ cm^{-1} 2780, 2314, 1697, 1593, 1501, 1327, 1209, y 1101; δ_H (400

ES 2 306 736 T3

MHz, DMSO-*d*₆) 9,74 (1H, br), 9,18 (1H, br), 7,35-7,22 (3H, m), 7,20 (1H, t, J 74 Hz), 5,17 (2H, s), 4,31 (2H, m, J 6,4 Hz), 3,16 (2H, d, J 13 Hz), 3,08 (2H, dd, J 5,2 y 13 Hz), y 1,30 (6H, d, J 7,2 Hz).

5 Ejemplo 114

Fumarato de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-etoxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, yoduro de etilo y *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (23,4%); punto de fusión 142,9-143,3°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,046(3H, d, J 6,0 Hz), 1,98(6H, d, J 7,0 Hz), 1,306(3H, t, J 7,0 Hz), 2,745(4H, m), 3,985(4H, m), 5,080(2H, s), 6,584(2H, s), 6,917(2H, m) y 7,129(1H, t, J 9,0 Hz).

15 Ejemplo 115

Fumarato de piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-propoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodopropano y 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (28,9%); punto de fusión 155,9-156,1°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,966(3H, t, J 7,5 Hz), 1,711(2H, m), 2,793(4H, bt), 3,397(4H, bt), 3,897(2H, t, J 6,5 Hz), 5,077(2H, s), 6,549(2H, s), 6,937(2H, m) y 7,129(1H, t, J 9,0 Hz).

25 Ejemplo 116

Fumarato de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-propoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodopropano y (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (26,4%); punto de fusión 162,6-162,7°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,963(3H, t, J 7,5 Hz), 1,173(3H, d, J 7,0 Hz), 1,709(2H, m), 2,582(1H, m), 2,801(2H, bs), 2,991(2H, bm), 3,731(1H, bdd), 3,895(2H, t, J 6,5 Hz), 4,142(1H, bm), 5,077(2H, q), 6,556(2H, s), 6,931(2H, m) y 7,126(1H, t, J 9,0 Hz).

35 Ejemplo 117

Eterato dietílico del fumarato de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-propoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodopropano y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (14,4%); punto de fusión 142,6-144,1°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,958(3H, t, J 7,0 Hz), 1,039(2H, d, J 6,0 Hz), 1,199(6H, d, J 7,0 Hz), 1,707(2H, m), 2,756(4H, bm), 3,891(2H, t, J 6,5 Hz), 3,978(2H, bm), 5,083(2H, s), 6,571(2H, s), 6,932(2H, m) y 7,126(1H, t, J 9,0 Hz).

45 Ejemplo 118

Fumarato de piperazina-1-carboxilato de 5-butoxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodobutano y 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (15,2%); punto de fusión 142,4-143,5°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,927(3H, t, J 7,5 Hz), 1,423(2H, m, J 7,5 Hz), 1,679(2H, m, J 8,0 Hz), 2,798(4H, bt), 3,402(4H, bt), 3,939(3H, t, J 6,5 Hz), 6,537(2H, s), 6,928(2H, m) y 7,125(1H, t, J 9,0 Hz).

55 Ejemplo 119

Fumarato de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-5-butoxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodobutano y (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (18%); punto de fusión 171,6-171,7°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,928(3H, t, J 7,0 Hz), 1,167(3H, d, J 7,0 Hz), 1,421(2H, m, J 7,5 Hz), 1,676(2H, m, J 7,5 Hz), 2,564(2H, bm), 2,787(2H, bs), 2,982(2H, bm), 3,717(1H, bdd), 3,931(2H, t, J 6,5 Hz), 4,122(1H, bm), 5,078(2H, q), 6,566(2H, s), 6,929(2H, m) y 7,123(1H, t, J 9,0 Hz).

65 Ejemplo 120

Fumarato de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-butoxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodobutano y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (24,4%); punto de fusión 153,2-153,5°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,923(3H, t, J 7,5 Hz), 1,199(6H, d, J 7,0 Hz), 2,798(4H, bt), 3,402(4H, bt), 3,939(3H, t, J 6,5 Hz), 6,537(2H, s), 6,928(2H, m) y 7,125(1H, t, J 9,0 Hz).

ES 2 306 736 T3

Hz), 1,418(2H, m, J 7,5 Hz), 1,675(2H, m, J 7,5 Hz), 2,761(4H, bm), 3,960(4H, bm), 5,084(2H, s), 6,586(2H, s), 6,935(2H, m) y 7,125(1H, t, J 9,5 Hz).

5 Ejemplo 121

Fumarato del éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

10 [4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-fenil]-metanol: a una solución de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico (400 mg, 1,5 eq) en acetonitrilo (4 mL) se añadió PS-BEMP (1,5 g, 2 eq) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazolo (210 uL, 1,67 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró, la resina se lavó con diclorometano (4 x 4 mL) y se evaporó para obtener el producto deseado (380 mg, 85%) en forma de un sólido de color blanco: NMR δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 2,20 (3H, s), 2,40 (3H, s), 4,42 (2H, d, J 5,5 Hz), 5,95 (2H, s), 5,08 (1H, t, J 5,5 Hz) y 6,76-6,83 (2H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 94,5% (1,03 min).

20 Éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico: a una suspensión de hidruro sódico (60%; 67 mg, 1,5 eq) en DMF (2 mL) se enfrió en hielo seco durante 2 min se añadió una solución de 4-terc-butoxicarbonil-1-clorocarbonil-2,6-dimetilpiperazina (307 mg, 1 eq) y alcohol 4-[4-(3,5-dimetilisoxazolil)]metoxibencílico (300 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla aireada se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se puso en baño de hielo (15 mL) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 10 mL). El secado en un horno de vacío proporcionó el producto deseado (489 mg, 87%) en forma de sólido de color amarillo pálido con bajo punto de fusión: NMR δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,08 (6H, d, J 6,5 Hz), 1,40 (9H, s), 2,21 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,48-2,52 (2H, m), 3,68-3,85 (2H, br d, J 12 Hz), 3,95-4,06 (2H, m), 4,97 (2H, s), 5,07 (2H, s) y 6,83-6,92 (2H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 85,7% (6,26 min).

30 Fumarato del éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico: a una solución de éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico (463 mg, 0,91 mmol) en metanol (15 mL) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 2,3 mL, 10 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en una solución de hidróxido sódico acuoso (2 N; 30 mL) y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 mL) y acetato de etilo (1 x 20 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera (20 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para obtener la base libre (195 mg) en forma de sólido de color amarillo pálido. Este material se disolvió en IPA (3 mL) caliente y se añadió a una solución agitada de ácido fumárico (78 mg, 1,5 eq) en IPA caliente (2 mL). La suspensión resultante se dejó atemperar a temperatura ambiente, entonces se enfrió en baño de hielo. Se añadió éter dietílico (5 mL) y la suspensión se calentó para dar una solución, entonces se dejó enfriar. La solución resultante se enfrió en baño de hielo y la filtración proporcionó el producto deseado (155 mg, 32%) en forma de un sólido cristalino de color blanco: NMR δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,17 (6H, d, J 7,0 Hz), 2,21 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,71 (2H, dd, J 12,5, 4,5 Hz), 2,77 (2H, d, J 12,5 Hz), 3,88-3,96 (2H, m), 4,97 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,58 (2H, s) y 6,83-6,91 (2H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 99% (2,39 min).

45 Ejemplo 122

50 Fumarato de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-metilpropil)-oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodo-2-metilpropano y 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 96 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (31,3%); punto de fusión 178,6-178,7°C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,961(6H, d, J 7,0 Hz), 1,193(6H, d, J 7,0 Hz), 1,994(1H, m, J 6,5 Hz), 2,726(4H, bm), 3,709(2H, d, J 6,5 Hz), 3,966(2H, q), 5,084(2H, s), 6,593(2H, s), 6,933(2H, m) y 7,124(1H, t, J 9,0 Hz).

55 Ejemplo 123

60 Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-cloro-6-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-cloro-6-fluorobencílico y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,2713 g, 80% para todos); (Obtenido: C, 49,8; H, 5,7; N, 8,0%. $C_{14}H_{18}ClN_2O_2$, HCl requiere C, 49,9; H, 5,7; N, 8,3%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,01 (1H, br), 9,27 (1H, br), 7,49 (1H, m, J 8,0 Hz), 7,40 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,30 (1H, t, J 9 Hz), 5,22 (2H, d, J 1,6 Hz), 4,24 (2H, m, J 6,5 Hz), 3,17-3,06 (4H, m), y 1,28 (6H, d, J 7,2 Hz).

65 Ejemplo 124

Hidrocloruro de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluorobencílico y (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos

para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,217 g, 70% para todos); (Obtenido: C, 50,7; H, 5,65; N, 9,0, C₁₃H₁₆F₂N₂O₂, HCl requiere C, 50,9; H, 5,6; N, 9,1%); δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,39 (2H, br), 7,50 (1H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 5,17 (2H, m, J 12,4 Hz), 4,29 (2H, m), 3,88 (1H, d, J 13 Hz), 3,24-3,03 (4H, m, J 13 Hz), 2,86 (1H, m, J 12,4 Hz), y 1,24 (3H, d, J 7,2 Hz).

5

Ejemplo 125

2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (R,R)-4-difluoro-metoxibencilo.

Hidrocloruro de (S) N-bencil-1-amino-2-propanol: una mezcla de (S) 1-amino-2-propanol (9,0 g), benzaldehído (14,7 ml), sulfato magnésico y THF (200 ml) se agitó durante 18 h entonces se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (200 ml) y se añadió borhidruro sódico (1,1 g). La mezcla se agitó durante 2 h entonces se añadió una porción adicional de borhidruro sódico (1,1 g). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se concentró al vacío. El residuo se particionó entre ácido clorhídrico diluido (2M, 200 ml) y éter (100 ml). La fase acuosa se basificó con una solución de hidróxido sódico y se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (100 ml). El combinado de las fases de acetato de etilo se lavó (agua), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter (50 ml) y se añadió gota a gota HCl-dioxano (4M, 35 ml). El precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (17,0 g); δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,43 (1H, m), 9,12 (1H, m), 7,58 (2H, dd, J 7,5, 2 Hz), 7,45-7,39 (3H, m), 5,35 (1H, m), 4,14 (2H, s), 4,01 (1H, m), 2,87 (1H, d, J 12 Hz), 2,67 (1H, t, J 8,5 Hz) y 1,08 (3H, d, J 6 Hz); HPLC [XTERRA; NH₄OAc_(aq)-MeOH (9:1)] 97% (1,08 min).

Amida de (R) N-terc-butoxicarbonil-alanina de (S) N-Bencil-1-amino-2-propanol: a una solución agitada de (R) N-terc-butoxicarbonil-alanina (14,1 g) en DCM (200 ml) se añadió carbonildiimidazolo (12,1 g). La mezcla se agitó durante 90 min entonces se añadió (S) N-bencil-1-amino-2-propanol hidrocloruro (15,0 g) en porciones. La mezcla se agitó durante 96 h entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna [SiO₂; acetato de etilo-isohexano(1:1)] para dar el producto en forma de una goma (11,5 g); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,39-7,16 (5H, m), 5,37 (1H, m), 4,90-4,55 (3H, m), 4,09 (0,5H, m), 3,97 (0,5H, m), 3,59 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,22 (1H, m), 1,44 (4,5H, s), 1,42 (4,5H, s), 1,36 (1,5H, d, J 6,5 Hz), 1,26 (1,5H, d, J 6,5 Hz), 1,20 (1,5H, d, J 6 Hz) y 1,12 (1,5H, d, J 6 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 97% (1,77 min).

(R, R) 1-Bencil-3,5-dimetilpiperazina-2-ona: a una solución agitada de amida de (R) N-terc-butoxicarbonil-alanina de (S) N-bencil-1-amino-2-propanol (10,7 g) en DCM (100 ml) a 0°C se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla se agitó durante 2 h entonces se concentró al vacío. El residuo se particionó entre hidróxido sódico (2M, 200 ml) y diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó (agua), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso (7,15 g). Al aceite se le añadieron trifenilfosfina (9,4 g) y THF (150 ml) y se agitó la mezcla se enfrió a 0°C bajo argón. A la solución agitada se añadió di-terc-butildiazodicarboxilato (8,6 g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 18 h entonces se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico diluido (1M, 100 ml) y ácido clorhídrico conc. (10 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 3 h entonces se filtró. El filtrado se lavó con éter (50 ml) entonces se hizo básico usando una solución de hidróxido sódico y se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (100 ml). El combinado de las fases de acetato de etilo se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna [SiO₂; acetato de etilo-metanol-NH₄OH (95:5) → (79:20:1)] para dar el producto en forma de aceite claro (1,38 g); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,35-7,22 (5H, m), 4,66 (1H, d, J 14,5 Hz), 4,49 (1H, d, J 14,5 Hz), 3,78 (1H, q, J 7 Hz), 3,33 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J 12, 4 Hz), 2,97 (1H, dd, J 12, 9 Hz) y 1,49 (3H, d, J 7 Hz); LC 96%, 0,67 min.

(R, R) 1-Bencil-3,5-dimetilpiperazina: a una suspensión agitada de hidruro de aluminio litio(0,68 g) en THF (30 ml) a 0°C bajo argón se añadió gota a gota una solución de (R, R) 1-bencil-3,5-dimetilpiperazina-2-ona (1,3 g) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min entonces se calentó bajo refluxo durante 18 h adicionales. La mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con éter (50 ml). A esta mezcla agitada se añadió agua (2 ml) solución de hidróxido sódico (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 h entonces se filtró a través de un filtro de kieselguhr, se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,99 g); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,35-7,20 (5H, m), 3,48 (1H, d, J 13 Hz), 3,38 (1H, d, J 13 Hz), 3,19 (1H, m), 2,49 (2H, dd, J 10,5, 3 Hz), 2,09 (2H, dd, J 10, 6,5 Hz) y 1,14 (6H, d, J 6,5 Hz); LC 93%, 1,91 min.

(R, R) 2,6-Dimetilpiperazina dihidrocloruro: una mezcla de (R, R) 4-Bencil-2,6-dimetilpiperazina (0,95 g), hidróxido de paladio/carbón (20%, 0,35 g) y metanol (30 ml) se agitó bajo hidrógeno (45 p.s.i.) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de un filtro de kieselguhr, se lavó con metanol. El filtrado se trató con HCl-dioxano (4M, 5 ml), se dejó reposar durante 30 min entonces se concentró al vacío. El residuo se cristalizó bajo éter diisopropílico para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color blanco pálido (0,17 g); δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,02-9,72 (4H, m), 3,72 (2H, m), 3,33 (2H, dd, J 13,5, 4 Hz), 3,15 (2H, dd, J 13,5, 7 Hz) y 1,40 (6H, d, J 7 Hz); δ_C (167 MHz, DMSO-*d*₆) 43,8, 43,7 y 14,3.

(R, R) 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina; A esta solución agitada de (R, R) 2,6-dimetilpiperazina dihidrocloruro (0,50 g) y trietilamina (0,93 ml) en DCM (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de di-terc-butil-dicarbonato (0,58 g) en DCM (5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de una membrana de PTFE y se concentró al vacío para dar un aceite aclarado (0,47 g). Al aceite se añadió piridina (0,6 ml) y DCM (6 ml). La

ES 2 306 736 T3

mezcla se añadió gota a gota a una solución agitada de trifosgeno (0,25 g) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, se lavó con dos porciones de agua (20 ml) entonces se secó en sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (0,43 g); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 4,29 (1,6H, m), 4,07 (0,4H, m), 3,62 (2H, m), 3,54 (2H, m), 1,49 (7H, s), 1,48 (2H, s), 1,37 (2,5H, m) y 1,23 (0,5H, m).

5 Fumarato de (R, R) 4-difluorometoxibencil-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato se preparó a partir de (R, R) 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina (0,20 g) y alcohol 4-difluorometoxibencílico (0,13 g) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 48 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,14 g); δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7,43 (2H, d, J 9 Hz), 7,23 (1H, t, J 74 Hz), 7,18 (2H, d, J 9 Hz), 6,53 (2H, s), 5,10 (1H, d, J 12,5 Hz), 5,03 (1H, d, J 12,5 Hz), 3,92 (2H, m), 3,16 (2H, dd, J 13, 4 Hz), 2,84 (2H, dd J 12,5, 3,5 Hz) y 1,23 (6H, d, J 6,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 96% (1,22 min).

Ejemplo 126

15 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-Fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo.

En un vial de vidrio cerrado de 7 mL una mezcla de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico (50 mg, 0,35 mmol), PS-BEMP (2 g, 2,2 mmol/g, 0,46 mmol) y acetonitrilo (3 mL) se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromuro de alilo (18 μ L, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró a través de un filtro PTFE, se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró bajo vacío para dar el producto en forma de aceite incoloro que se usó sin necesidad de purificación adicional.

25 A una solución agitada de carbonato de disuccinimidilo (3 mmol) en acetonitrilo (18 mL) se añadió alcohol 2-fluoro-5-(2-propenil)bencílico (3 mmol) entonces trietilamina (6 mmol). La mezcla se agitó durante 150 minutos a temperatura ambiente. Se añadió secuencialmente polipropileno 10 mL por tubo resina cargada con (R) 2-metilpiperazina (0,2 g, 0,05 mmol) y una porción de alcohol bencílico/mezcla DSC (3 mL, 5 mmol). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente entonces se redujo. La resina se lavó 3 x cada vez con THF, metanol y diclorometano usando la siguiente secuencia automatizada: 5 mL del solvente añadido, se lavó durante 5 minutos, se redujo durante 2 minutos. Se lavó la resina se añadió ácido trifluoroacético 5% en diclorometano (5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h entonces se redujo. Se añadió más TFA/DCM (5 mL) y la mezcla se agitó durante una hora adicional entonces se redujo otra vez. Los lavados combinados TFA/DCM se concentraron bajo vacío para dar el producto en forma de sólido de color marrón pálido (7,5%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 86,2% (1,91 min); NMR δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,149(3H, d, J 7,0 Hz), 2,455(1H, td, J 3,5, 8,5 Hz), 2,676(2H, d, J 3,0 Hz), 2,834(1H, bdd), 2,938(1H, td), 3,645(1H, dd), 4,045(1H, m), 4,542(2H, dt, J 1,5, 5,5 Hz), 5,064(2H, m), 5,240(1H, m), 5,380(1H, m), 6,020(1H, m), 6,937(2H, m) y 7,136(1H, t, J 9,0 Hz).

Ejemplo 127

40 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de alilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (8,4%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 95,7% (2,87 min); NMR δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,183(6H, d, J 6,5 Hz), 2,673(4H, m), 3,294(2H, bs), 3,910(2H, m), 4,572(2H, m), 5,078(2H, s), 5,252(1H, m), 5,371(1H, m), 6,022(1H, m), 6,948(2H, m) y 7,138(1H, t, J 9,5 Hz).

Ejemplo 128

50 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-ciclohexil-metoxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de ciclohexilmethilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxi-carbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo (10,8%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 91,4% (6,77 min); NMR δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,016(2H, m), 1,204(8H, m), 1,735(5H, m), 2,681(4H, m), 3,291(2H, s), 3,737(2H, d, J 6,5 Hz), 3,905(2H, m) 5,078(2H, s), 6,931(2H, m) y 7,119(1H, t, J 9,0 Hz).

Ejemplo 129

60 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-fenil)etoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de 2-feniletilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (2,2%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 87,7% (5,58 min); NMR δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,168(6H, d, J 7,0 Hz), 2,685(4H, m), 3,020(2H, t, J 7,0 Hz), 3,915(2H, m), 4,175(2H, t, J 7,0 Hz), 5,079(2H, s), 6,940(2H, m), 7,132(1H, t, J 9,0 Hz), 7,224(1H, m) y 7,308(4H, m).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 130

Piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-fenil)propoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de 3-fenilpropilo y resina de piperazina de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (12,8%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 95,6% (5,30 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,006 (2H, m), 2,621 (4H, bs), 2,727 (2H, t, J 7,5 Hz), 3,282 (5H, bt), 3,936 (2H, t, J 6,5 Hz), 5,068 (2H, s), 6,932 (2H, m) y 7,167 (6H, m).

10 Ejemplo 131

2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-(3-fenil)propoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de 3-fenilpropilo y resina de (R)-2-metilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo (6,5%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 89,0% (5,68 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,142 (3H, d, J 7,0 Hz), 2,001 (2H, m), 2,439 (1H, m), 2,657 (2H, m), 2,730 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,845 (1H, bd), 2,930 (2H, bt), 3,633 (1H, bd), 3,939 (2H, t, J 6,5 Hz), 4,010 (1H, m), 5,065 (2H, m), 6,922 (2H, m) y 7,207 (6H, m).

20 Ejemplo 132

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-fenil)propoxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de 3-fenilpropilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (2,3%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 91,1% (6,29 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,32-7,10 (6H, m), 6,95 (1H, q, J 3 Hz), 6,91 (1H, dt, J 9, 4 Hz), 5,08 (2H, s), 3,93 (2H, t, J 6,5 Hz), 3,91 (2H, m), 2,73 (2H, t, J 7 Hz), 2,71 (2H, d, J 8,5 Hz), 2,65 (2H, dd, J 12,5, 4,5 Hz), 2,00 (2H, m) y 1,18 (6H, d, J 7 Hz).

30 Ejemplo 133

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-trifluorometilbencil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de 3-trifluorometilbencilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (10,5%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 96,9% (6,20 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,164(6H, d, J 6,5 Hz), 2,668(4H, m), 3,889(2H, m), 5,082(2H, s), 5,199(2H, s), 7,057(2H, m), 7,175(1H, t, J 6,5 Hz) y 7,688(4H, m).

40 Ejemplo 134

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-piridilmetil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, hidrocloruro del cloruro de 2-piridilmetilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (10,4%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 91,1% (2,02 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,174 (6H, d, J 6,5 Hz), 2,676 (4H, m), 3,902 (2H, m), 5,069 (2H, s), 5,165 (2H, s), 7,018 (2H, m), 7,161 (1H, t, J 9,0 Hz), 7,350 (1H, m), 7,493 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,825 (1H, m) y 8,575 (1H, m).

50 Ejemplo 135

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-piridilmetil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, hidrocloruro de cloruro de 3-piridilmetilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo (5,4%); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 91% (1,64 min); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,172 (6H, d, J 7,0 Hz), 2,673 (4H, m), 3,294 (3H, s), 3,900 (2H, m), 5,075 (2H, s), 5,138 (2H, s), 7,052 (2H, m), 7,172 (1H, t, J 9,0 Hz), 7,424 (1H, m), 7,849 (1H, m), 8,546 (1H, m) y 8,654 (1H, m).

60 Ejemplo 136

2-metilpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(2-piridilmetil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, hidrocloruro de cloruro de 2-piridilmetilo y resina de (+/-) 2-metilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,19 (3H, d, J 7,1 Hz), 2,85 (1H, m), 3,05-3,20 (4H, m), 3,90 (1H, m), 4,35 (1H, m), 5,10 (2H, m), 5,28 (2H, s), 6,92 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,65 (1H, m) y 9,15 (1H, br); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 92% (1,35 min).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 137

5 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(3-piridilmetil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, hidrocloruro de cloruro de 3-piridilmetilo y resina de (+/-) 2-metilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,19 (3H, d, J 7,1 Hz), 2,85 (1H, m), 3,05-3,20 (4H, m), 3,90 (1H, m), 4,35 (1H, m), 5,10 (2H, m), 5,28 (2H, s), 6,92 (2H, m), 7,78 (1H, m), 8,25 (1H, m), 8,78 (1H, m), 8,84 (1H, m) y 9,20 (1H, br); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 90,5% (1,12 min).

10

Ejemplo 138

15 20 Éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (+/-)-2-metil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, cloruro de 4-(3,5-dimetilisoxazolilmetilo y resina de (+/-) 2-metilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,20 (3H, d, J 7,1 Hz), 2,22 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,85 (1H, m), 3,05-3,20 (4H, m), 3,90 (1H, m), 4,35 (1H, m), 5,0 (2H, s), 5,10 (2H, m), 6,89 (2H, m), 8,60 (1H, br) y 9,20 (1H, br); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 87,7% (1,61 min).

20

Ejemplo 139

Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-terc-butilaminocarboniloxi-2-fluorobencilo.

25 30 Alcohol 2-fluoro-5-[2-(trimetilsilil)etoximetoxi]bencílico: A una mezcla agitada de 2-fluoro-5-hidroxibenzaldehído (0,28 g), N,N-di-isopropiletilamina (0,52 ml) y DCM (2 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (0,45 ml). La mezcla se agitó 1 h entonces se partió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2-propanol (20 ml) y se añadió borhidruro sódico (0,15 g). La mezcla se agitó 1 h entonces se partió entre éter isopropílico (2 x 50 ml) y agua (50 ml). El combinado de fases orgánicas se lavó (agua), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna [SiO₂; DCM-éter isopropílico (1:0 → 0:1)] para dar el producto en forma de aceite incoloro (0,54 g, 99%) que se usó sin necesidad de purificación adicional.

35 40 2-Fluoro-5-[2-(trimetilsilil)etoximetoxi]bencílico: A una mezcla agitada de 2-fluoro-5-hidroxibenzaldehído (0,28 g), N,N-di-isopropiletilamina (0,52 ml) y DCM (2 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (0,45 ml). La mezcla se agitó 1 h entonces se partió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2-propanol (20 ml) y se añadió borhidruro sódico (0,15 g). La mezcla se agitó 1 h entonces se partió entre éter isopropílico (2 x 50 ml) y agua (50 ml). El combinado de fases orgánicas se lavó (agua), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna [SiO₂; DCM-éter isopropílico (1:0 → 0:1)] para dar el producto en forma de aceite incoloro (0,54 g, 99%) que se usó sin necesidad de purificación adicional.

45 Hidrocloruro de 2-fluoro-5-hidroxibencil-cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato: Una mezcla de 2-fluoro-5-[2-(trimetilsilil)etoximetoxi]bencílico-4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato bruto (0,61 g) una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M, dioxano, 2 ml) y metanol (4 ml) se agitó durante 3 h entonces se concentró al vacío. El residuo se dejó reposar en éter (10 ml) durante 1 h; el precipitado blanco se filtró, se lavó con éter y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,23 g, 71%): δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,84 (1H, br), 9,51 (1H, br), 9,15 (1H, br), 7,01 (1H, t, J 9 Hz), 6,81 (1H, dd, J 6, 3 Hz), 6,73 (1H, m), 5,08 (2H, s), 4,30 (2H, m), 3,16 (2H, d, J 11 Hz), 3,10 (2H, m) y 1,30 (6H, d, J 7 Hz).

50 55 2-Fluoro-5-hidroxibencil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butilcarbonilpiperazina-1-carboxilato: a una solución agitada de 2-fluoro-5-hidroxibencil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (base libre, 1,93 g) en DCM (70 ml) se añadió gota a gota di-terc-butilo di-carbonato (1,68 ml). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna [SiO₂; isopropilo eter-isohexano (2:3 → 1:0)] para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (2,24 g, 84%): δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 6,92 (1H, t, J 9 Hz), 6,87 (1H, m), 6,76 (1H, m), 6,10 (1H, m, OH), 5,15 (2H, s), 4,20 (2H, t, J 5,5 Hz), 3,93 (2H, m), 2,97 (2H, m), 1,48 (9H, s) y 1,23 (6H, d, J 7 Hz); HPLC XTERRA, 50-80%, 220 nm, 98,5% (4,86 min).

60 65 5-terc-Butilaminocarboniloxi-2-fluorobencil-4-terc-butoxi-carbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato: a una mezcla agitada de 2-fluoro-5-hidroxibencil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butilcarbonilpiperazina-1-carboxilato (0,19 g) y terc-butilisocianato (0,12 ml) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (0,02 ml). La mezcla se agitó 18 h se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna [SiO₂; éter isopropílico-isohexano (2:3 → 1:0)] para dar el producto en forma de goma parcialmente solidificada incolora (0,2445 g, 102%). Rf (Sílice, éter isopropílico) 0,20; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,14 (1H, m), 7,06-7,03 (2H, m), 5,18 (2H, s), 4,98 (1H, br), 4,20 (2H, br), 3,96 (1H, br), 3,87 (1H, br), 3,00 (1H, br), 2,93 (1H, br), 1,48 (9H, s), 1,38 (9H, s), y 1,24 (6H, d, J 6,4 Hz).

70 75 Hidrocloruro de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato se preparó a partir de 5-terc-butilaminocarboniloxi-2-fluorobencil-4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxilato de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 52 para dar el producto en forma de un blanco (0,1538 g, 72% para todos); (Obtenido: C, 54,4; H, 7,0; N, 9,9%. C₁₉H₂₈FN₃O₄, HCl requiere C, 54,6; H, 7,0; N, 10,05%); δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,8 (1H, br), 9,2 (1H, br), 7,64 (1H, s), 7,24 (1H, t, J 9,2 Hz), 7,18 (1H, m), 7,11 (1H, br), 5,15 (2H, s), 4,30 (2H, m, J 6 Hz), 3,16 (2H, d, J 13 Hz), 3,07 (2H, dd, J 5 y 13 Hz), y 1,30-1,27 (15H, m).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 140

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(4-difluorometoxibencilo)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, cloruro de 4-difluorometoxibencilo y 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-

- 5 4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 52 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,224 g, 94% para todos); (Obtenido: C, 55,7; H, 5,7; N, 5,9, $C_{22}H_{25}F_3N_2O_4$, HCl requiere C, 55,6; H, 5,5; N, 5,9%); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,8 (1H, br), 9,3 (1H, br), 7,50 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,26 (1H, t, J 74 Hz), 7,21-7,15 (3H, m), 7,09 (1H, m), 7,03 (1H, m, J 3,2 Hz), 5,12 (2H, s), 5,08 (2H, s), 4,28 (2H, m, J 6 Hz), 3,15 (2H, d, J 13 Hz), 3,06 (2H, dd, J 5 y 13 Hz), y 1,29 (6H, d, J 7,2 Hz).

10

Ejemplo 141

15 Éster 2,6-difluoro-4-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, 3-clorometil-5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxa-diazol y resina de piperazina de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 2,60 (4H, br s), 3,30 (4H, br s), 5,04 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,92-7,01 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J 5,0, 4 Hz), 8,06 (1H, dd, J 4, 1 Hz) y 8,12 (1H, dd, J 5,0, 1 Hz); HPLC (XTERRA, 50-80%, 235 nm) 99,4% (3,71 min).

20

Ejemplo 142

25 Éster 2,6-difluoro-4-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-metil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, 3-clorometil-5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxa-diazol y resina de (R) 2-metilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,10 (3H, d, J 7,0 Hz), 2,40 (1H, td, J 12,0, 3,5 Hz), 2,62 (2H, br d, J, 2,5 Hz), 2,75-2,82 (1H, br d, J 12 Hz), 2,88 (1H, td, J 12,5, 3,5 Hz), 3,55 (1H, br d, J 12 Hz), 3,96 (1H, br s), 5,02 (1H, d, J 12,5 Hz), 5,07 (1H, d, J 12,5 Hz), 5,42 (2H, s), 6,93-7,01 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J 5,0 y 4 Hz), 8,06 (1H, dd, J 4, 1,0 Hz) y 8,12 (1H, dd, J 5,0, 1 Hz); HPLC (XTERRA, 50-80%, 235 nm) 99,8% (4,22 min).

Ejemplo 143

35 35 Éster 2,6-difluoro-4-(5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, 3-clorometil-5-tiofen-2-il-[1,2,4]-oxadiazol y cis-1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,14 (6H, d, J 6,5 Hz), 2,60 (2H, dd, J 12, 5 Hz), 2,66 (2H, d, J 12 Hz), 3,77-3,87 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,93-7,01 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J 5,0, 4 Hz), 8,06 (1H, dd, J 4, 1,0 Hz) y 8,12 (1H, dd, J 5,0, 1,0 Hz); HPLC (XTERRA, 50-80%, 235 nm) 99,4% (5,04 min).

Ejemplo 144

45 45 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-fluorobencilo)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, cloruro de 3-fluorobencilo y 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,13 (6H, d, J 7,0 Hz), 2,60 (2H, dd, J 12, 4,5 Hz), 2,66 (2H, d, J 12 Hz), 3,77-3,86 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,84-6,93 (2H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,27-7,32 (2H, m) y 7,42-7,49 (1H, m); HPLC (XTERRA, 50-80%, 220 nm) 99,8% (5,96 min).

Ejemplo 145

55 55 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3,4-difluorobencilo)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, cloruro de 3,4-difluorobencilo y 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,13 (6H, d, J 7,0 Hz), 2,60 (2H, dd, J 12,0, 4,5 Hz), 2,66 (2H, d, J 12,0 Hz), 3,77-3,85 (2H, m), 5,04 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,84-6,92 (2H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,48 (1H, dt, J 11,0, 8,5 Hz) y 7,55 (1H, ddd, J 11,5, 7,5, 2,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50-80%, 220 nm) 99,5% (6,17 min).

Ejemplo 146

65 65 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2,4-difluorobencilo)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, cloruro de 2,4-difluorobencilo y 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite

ES 2 306 736 T3

de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,26 (6H, d, J 6,9 Hz), 2,75-2,90 (4H, m), 4,10 (2H, br), 4,98 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,85 (1H, m), 6,98 (2H, m) y 7,10-7,30 (3H, m), NH no observada; HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 93,8% (5,68 min).

5

Ejemplo 147

10 *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3,4-difluorobencil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, cloruro de 3,4-difluoro-bencilo y 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los métodos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,29 (6H, d, J 6,9 Hz), 2,77-2,90 (4H, m), 4,10 (2H, br), 5,04 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,80-7,02 (5H, m) y 7,42 (1H, m), NH no observada; HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 89,5% (5,5 min).

Ejemplo 148

Fumarato de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-furilmetil)oxibencilo.

20 Alcohol 2,6-difluoro-4-(furan-3-metoxi)bencílico: a una solución agitada de 3-furan-metanol (1,0 g) y trietilamina (2,1 ml) en diclorometano (30 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. entonces se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se particionó entre éter (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido (0,77 g). Al aceite se añadieron alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico (0,56 g), carbonato de cesio (1,1 g) y DMF (30 ml). La mezcla se agitó durante 18 h entonces se particionó entre acetato de etilo (20 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron; la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (20 ml). El combinado de fases orgánicas se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna [SiO₂; isohexano-acetato de etilo (3:1)] para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,16 g); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,51 (1H, d, J 1 Hz), 7,45 (1H, t, J 2 Hz), 6,54 (1H t, J 4 Hz), 6,50 (1H, t, J 4 Hz), 6,47 (1H, d, J 1,5 Hz), 4,91 (2H, s) y 4,71 (2H, d, J 6,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nm) 1,76 min (74%).

30 Fumarato de 2,6-difluoro-4-(3-furanmetoxi)bencil-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato: a una suspensión agitada de hidruro sódico (60%, 0,015 g) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota una solución de alcohol 2,6-difluoro-4-(furan-3-metoxi)bencílico (0,06 g) y *cis* 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,07 g) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h entonces se particionó entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo (0,11 g). Al residuo se añadió metanol (2 ml) y cloruro de hidrógeno en dioxano (4M, 0,3 ml). La mezcla se agitó durante 4 h entonces se particionó entre agua (20 ml) y éter (20 ml). La fase acuosa se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico (2M, 5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase de acetato de etilo se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para dar un aceite pálido (0,036 g). Al aceite se añadieron ácido fumárico (0,013 g) y 2-propanol (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo entonces se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter (5 ml). El precipitado emergente se filtró, se lavó (éter) y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,027 g); δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,81 (1H, t, J 1,5 Hz), 7,67 (1H, t, J 2 Hz), 6,86 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,82 (1H, t, J 3 Hz), 6,59 (2H, s), 6,57 (1H, d, J 1,5 Hz), 5,04 (2H, s), 5,01 (2H, s), 3,95-3,86 (2H, m), 2,80-2,65 (4H, m) y 1,16 (6H, d, J 7 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nM) 82% (4,00 min).

Ejemplo 149

50 Fumarato de 2-ethylpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(3-furilmetil)oxibencilo se preparó a partir de 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,07 g), y alcohol 2,6-difluoro-4-(furan-3-metoxi)bencílico (0,06 g) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,03 g); δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,81 (1H, d, J 1 Hz), 7,67 (1H, t, J 2 Hz), 6,86 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,82 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,57 (3H, s), 4,07 (1H, d, J 11 Hz), 5,01 (2H, s), 5,00 (1H, d, J 11 Hz), 3,81 (1H, m), 2,91-2,80 (4H, m), 2,74-2,66 (1H, m), 2,59-2,50 (1H, m), 1,76-1,63 (1H, m), 1,61-1,48 (1H, m) y 0,73 (3H, t, J 7,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nM) 86% (3,71 min).

Ejemplo 150

60 Fumarato del éster 2,6-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido (+/-)-piperazina-1-carboxílico.

65 (+/-)-[2,6-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-metanol: A la mezcla agitada de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico (0,5 g), bromuro de (+/-)-tetrahidrofurilo (0,36 ml), carbonato de cesio (0,56 g) e yoduro sódico (0,005 g) en DMF (5 ml) se calentó a 60°C durante 18 h entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (2M, 30 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna [SiO₂; isohexano-acetato de etilo (4:1)] para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,17 g);

ES 2 306 736 T3

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 6,50 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,46 (1H, t, J 3,5 Hz), 4,69 (2H, d, J 6,5 Hz), 4,28-4,21 (1H, m), 3,92 (2H, d, J 5 Hz), 3,92 (1H, dd, J 15, 6,5 Hz), 3,83 (1H, dt, J 15, 6,5 Hz), 2,12-2,03 (1H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,83 (1H, t, J 6 Hz) y 1,78-1,69 (1H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nM) 98% (0,91 min).

5 Fumarato del éster 2,6-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido (+/-)-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,076 g), y (+/-)-[2,6-difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-metanol (0,075 g) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,058 g); punto de fusión 199°C (descomp.); Obtenido: C, 52,81; H, 5,65; N, 5,78%. $C_{21}H_{26}F_2N_2O_8$, 0,25H₂O requiere: C, 52,88; H, 5,60; N, 5,87%.

10

Ejemplo 151

15 Fumarato del éster 2-fluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido (+/-)-piperazina-1-carboxílico.

(+/-)-[2-fluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-metanol se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico (0,50 g) y bromuro de (+/-)-tetrahidrofurfurilo (0,40 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 150 para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,17 g); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6,98 (1H, q, J 3 Hz), 6,94 (1H, t, J 9 Hz), 6,79 (1H, dt, J 9, 3 Hz), 4,71 (2H, d, J 4,5 Hz), 4,25 (1H, tt, J 7, 5 Hz), 3,94 (1H, dt, J 8,5, 6,5 Hz), 3,93 (2H, d, J 5 Hz), 3,82 (1H, dt, J 8,5, 7 Hz), 2,11-2,03 (1H, m), 2,01-1,88 (2H, m) y 1,80-1,71 (1H, m); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nM) 96% (0,88 min).

20 25 Fumarato del éster 2-fluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido (+/-)-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de (+/-)-[2-fluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-metanol (0,075 g) y 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,092 g) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de sólido cristalino de color blanco (0,086 g); punto de fusión 141-147°C (descomp.); Obtenido: C, 57,01; H, 6,58; N, 5,98%. $C_{21}H_{27}FN_2O_8$ requiere: C, 57,25; H, 6,48; N, 5,81%.

30 Ejemplo 152

Fumarato del cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-tienilmetil)oxibencílico.

35 [2,6-Difluoro-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-metanol: a una solución agitada de tiofeno-3-metanol (1,0 g) y trietilamina (1,8 ml) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota metano-cloruro de sulfonilo (0,75 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h entonces se lavó con agua (20 ml), se filtró a través de un filtro de PTFE y se concentró al vacío. Al residuo se añadieron alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico (0,5 g), carbonato de cesio (0,75 g), yoduro sódico (0,01 g) y DMF (5 ml). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente entonces se partieron entre acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó (agua), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna [SiO_2 ; isohexano-acetato de etilo (4:1)] para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,68 g); δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,35 (1H, dd, J 5, 3 Hz), 7,31 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J 5, 1,5 Hz), 6,54 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,50 (1H, t, J 3,5 Hz), 5,04 (2H, s) y 4,70 (2H, d, J 6 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80, 220 nM) 94% (2,51 min).

40 45 Fumarato de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-tienilmetil)oxibencílico se preparó a partir de [2,6-difluoro-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-metanol (0,15 g) y cis 1-clorocarbonil-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,16 g) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de sólido cristalino de color blanco (0,084 g); punto de fusión 162-186°C (descomp.); δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7,61 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J 5, 3 Hz), 7,17 (1H, dd, J 5, 1 Hz), 5,14 (2H, s), 5,04 (2H, s), 3,90 (2H, m), 2,76 (2H, t, J 11 Hz), 2,68 (2H, dd, J 12, 4,5 Hz) y 1,16 (6H, d, J 7 Hz).

50

Ejemplo 153

55 Fumarato de piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(3-tienilmetil)oxibencílico se preparó a partir de [2,6-difluoro-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-metanol (0,15 g) y 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,15 g) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de sólido cristalino de color blanco (0,084 g); punto de fusión 161-162°C (descomp.); δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7,62 (1H, dd, J 3, 1,5 Hz), 7,57 (1H, dd, J 5, 3 Hz), 7,17 (1H, dd, J 5, 1,5 Hz), 6,87 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,83 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,54 (2H, s), 5,14 (2H, s), 5,04 (2H, s), 3,35 (4H, m) y 2,77 (4H, m).

Ejemplo 154

60 65 Fumarato de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-(3-tienilmetil)oxibencílico se preparó a partir de [2,6-difluoro-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-metanol (0,15 g) y (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina (0,15 g) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de sólido cristalino de color blanco (0,028 g); punto de fusión 121-143°C (descomp.); δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7,62

ES 2 306 736 T3

(1H, dd, J 3, 1,5 Hz), 7,57 (1H, dd, J 5, 3 Hz), 7,17 (1H, dd, J 5, 1 Hz), 6,87 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,83 (1H, t, J 3,5 Hz), 6,57 (2H, s), 5,14 (2H, s), 5,07 (1H, d, J 12 Hz), 5,01 (1H, d, J 12 Hz), 4,04 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,00-2,86 (3H, m), 2,76 (1H, m), 2,54 (1H, m) y 1,13 (3H, d, J 7 Hz).

5

Ejemplo 155

Fumarato de 2-etilpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-2,6-difluoro-4-(3-tienilmetil)oxibencilo se preparó a partir de [2,6-difluoro-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-metanol (0,15 g) y (+/-) 1-clorocarbonil-2-etil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina (0,16 g) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de sólido cristalino de color blanco (0,057 g); punto de fusión 133-134°C (descomp.); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,61 (1H, dd, J 3, 1,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J 5, 3 Hz), 7,17 (1H, dd, J 4,5, 1 Hz), 5,14 (2H, s), 5,06 (1H, d, J 12 Hz), 5,01 (1H, d, J 12 Hz), 3,92-3,66 (2H, m), 2,94-2,80 (3H, m), 2,76-2,66 (1H, m), 2,62-2,50 (1H, m), 1,78-1,64 (1H, m), 1,63-1,48 (1H, m) y 0,72 (3H, d, J 7,5 Hz).

15

Ejemplo 156

Éster 2,6-difluoro-4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, 3-clorometil-5-metil-isoxazol y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para los Ejemplos 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,14 (6H, d, J 6,5 Hz), 2,41 (H, d, J 1,0 Hz), 2,63 (2H, dd, J 12, 4,5 Hz), 2,68 (2H, d, J 12 Hz), 3,80-3,88 (2H, m), 5,04 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,34 (1H, d, J 1,0 Hz), y 6,84-6,92 (2H, m); HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 96,8% (2,38 min).

25

Ejemplo 157

Éster 2,6-difluoro-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 54 y 121 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1,15 (6H, d, J 7,0 Hz), 2,53 (3H, s), 2,62 (2H, dd, J 12,0, 4,5 Hz), 2,68 (2H, d, J 12,0 Hz), 3,80-3,88 (2H, m), 5,01-5,08 (4H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,48-7,53 (3H, m) y 7,64-7,68 (2H, m).

35

Ejemplo 158

Fumarato de 2-etilpiperazina-1-carboxilato de (+/-)-2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de alilo y (+/-)2-etil-1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (5,1%); HPLC (XTERRA, 50-80%, 220 nm) 96,8% (2,30 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,765 (2H, t, J 7,5 Hz), 1,650 (2H, m), 2,708 (1H, m), 2,878 (2H, bt), 3,767 (1H, bd), 3,883 (1H, bs), 4,536 (2H, d, J 5,0 Hz), 5,069 (2H, q), 5,247 (1H, bd), 5,377 (1H, bd), 6,013 (1H, m), 6,586 (2H, s), 6,955 (2H, m) y 7,138 (1H, t, J 9,0 Hz).

45

Ejemplo 159

Fumarato de piperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de alilo y 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 148 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (8,5%); HPLC (XTERRA, 50-80%, 220 nm) 98% (1,29 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,774(4H, bs), 3,381(4H, bs), 4,545 (2H, d), 5,072(2H, s), 5,251(1H, m), 5,378(1H, m), 6,018(1H, m), 6,557(2H, s), 6,964(2H, m) y 7,139(1H, t, J 9,0 Hz).

55

Ejemplo 160

Fumarato de piperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-(2-tienilmetil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, 2-tiofenometanol y 1-clorocarbonil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 152 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,6%); HPLC (XTERRA, 50-80%, 220 nm) 90,6% (3,53 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,852(4H, bs), 3,400(4H, bs), 5,058(2H, s), 5,354(2H, s), 6,589(6H, s), 6,884(2H, d, J 10 Hz), 7,052(1H, m), 7,249(1H, bd) y 7,583(1H, dd, J 1,5, 5,0 Hz).

65

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 161

Fumarato de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-(2-tienilmetil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, 2-tiofenometanol y (R) 1-clorocarbonil-2-metil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 152 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,24%); HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 100% (4,36 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,128 (3H, d, J 7,0 Hz), 2,931(1H, bm), 3,655(4H, bd), 4,073(2H, bs), 5,036(2H, q), 5,340(2H, s), 6,60(4H, s), 6,880(1H, d, J 7,0 Hz), 7,051(1H, m), 7,248(2H, m) y 7,581(1H, m).

10

Ejemplo 162

15

Fumarato del éster 2,6-difluoro-4-(tiofen-2-ilmetoxi)-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-hidroxibencílico, 2-tiofenometanol y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 152 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (1,8%); HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 94% (5,05 min); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,160(6H, d, J 7,0 Hz), 2,733(4H, bm), 3,912(2H, bs), 5,042(2H, s), 5,348(2H, s), 6,611(3H, s), 6,884(2H, d, J 10 Hz), 7,050(1H, m), 7,242(1H, m) y 7,582(1H, dd, J 1,5, 5,0 Hz).

20

Ejemplo 163

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-butilaminocarboniloxi-2-fluorobencilo.

25

5-Butilaminocarboniloxi-2-fluorobencil-4-terc-butoxi-carbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato se preparó a partir de 5-hidroxi-2-fluorobencil-4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato e isocianato de butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 139 para dar el producto en forma de una goma incolora (0,177 g, 92%); Rf (Sílice, éter isopropílico) 0,175; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,14 (1H, m), 7,07-7,01 (2H, m), 5,18 (2H, s), 5,01 (1H, br), 4,20 (2H, br), 3,95 (H, br), 3,26 (2H, m, J 7 Hz), 2,96 (2H, br), 1,56 (2H, m, J 7,2 Hz), 1,48 (9H, s), 1,39 (2H, m, J 8 Hz), 1,23 (6H, d, J 7,0 Hz), y 0,96 (3H, t, J 7,3 Hz).

30

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-butilaminocarboniloxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de 5-butilaminocarboniloxi-2-fluorobencil-4-terc-butoxi-carbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 52 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,1223 g, 85%); (Obtenido: C, 54,6; H, 7,1; N, 9,9%. C₁₉H₂₈FN₃O₄, HCl requiere C, 54,6; H, 7,0; N, 10,05%); NMR δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,7 (1H, br), 9,3 (1H, br), 7,76 (1H, t, J 5,6 Hz), 7,24 (1H, t, J 9,2 Hz), 7,20 (1H, m), 7,12 (1H, m, J 4,0 Hz), 5,15 (2H, s), 4,30 (2H, m), 3,15 (2H, d, J 13 Hz), 3,09-3,02 (4H, m), 1,45 (2H, m, J 7,2 Hz), 1,36-1,29 (8H, m, J 7,2 Hz), y 0,89 (3H, t, J 7,2 Hz).

40

Ejemplo 164

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propinil)oxibencilo.

45

2-Fluoro-5-(2-propinil)oxibencil-4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato se preparó a partir de 5-hidroxi-2-fluorobencil-4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y bromuro de propargilo para dar el producto en forma de goma incolora (0,191 g, >100%). Rf (Sílice, éter isopropílico) 0,25; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,00-6,98 (2H, m), 6,90 (1H, m), 5,18 (2H, s), 4,66 (2H, d, J 0,24 Hz), 4,21 (2H, m, J 5,6 Hz), 3,95 (2H, br), 2,97 (2H, br), 2,51 (1H, t, J 0,24 Hz), 1,48 (9H, s), y 1,24 (6H, d, J 6,8 Hz).

50

Hidrocloruro de cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propinil)oxibencilo tal como se preparó a partir de 2-fluoro-5-(2-propinil)oxibencil-4-terc-butoxicarbonil-cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 52 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,1352 g, 95% para todos); ν_{max} (reflectancia difusa)/cm⁻¹ 3507, 3292, 3242, 2125, 1700, 1594, 1506, y 1209; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,0-9,0 (2H, br), 7,19 (1H, t, J 9,2 Hz), 7,06 (1H, m), 7,00 (1H, m), 5,13 (2H, s), 4,79 (2H, d, J 0,24 Hz), 4,31 (2H, m, J 6 Hz), 3,57 (1H, t, J 0,24 Hz), 3,15 (2H, d, J 13,2 Hz), 3,07 (2H, dd, J 5 y 13,2 Hz), y 1,31 (6H, d, J 7,2 Hz).

60

Ejemplo 165

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-(5-[2,1,3]-benzotiadiazolilmetil)oxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, cloruro de 5-[2,1,3]benzotiadiazolilmetilo y 1-clorocarbonil-cis-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para los Ejemplos 121 y 54 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,25 (6H, d, J 7,0 Hz), 2,78-2,95 (4H, m), 4,10 (2H, br), 5,20 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,90-7,08 (3H, m), 7,65 (1H, m) y 8,03 (2H, m), NH no observada; HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 90,7% (4,84 min).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 166

5 *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(3-fluorobencil)oxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de 3-fluorobencilo y 1-clorocarbonil-*cis*-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonil-piperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para los Ejemplos 121 y 54 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,28 (6H, d, J 6,9 Hz), 2,77-2,90 (4H, m), 4,10 (2H, br), 5,03 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,85 (1H, m), 6,95-7,10 (3H, m), 7,15 (2H, m) y 7,35 (1H, m), NH no observada; HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 85% (4,83 min).

10 10 Ejemplo 167

15 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-pentiloxibencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, 1-yodopentano y resina de (R) 2-metilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 126 para dar el producto en forma de aceite de color amarillo: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,89 (3H, t, J 7,0 Hz), 1,24 (3H, d, J 7,1 Hz), 1,30-1,45 (4H, m), 1,70 (2H, pent, J 6,7 Hz), 2,90 (1H, m), 3,0-3,20 (4H, m), 3,92 (3H, m), 4,38 (1H, m), 5,07 (1H, d, J 12,5 Hz), 5,12 (1H, d, J 12,5 Hz), 6,93 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,14 (1H, m), 8,90 (1H, br) y 9,40 (1H, br); HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 84,6% (4,85 min).

20 20 Ejemplo 168

25 Fumarato de *cis*-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-(ciclopropilmetil)oxi-2-fluorobencilo se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico, bromuro de ciclopropilmetilo y 1-clorocarbonil-*cis*-2,6-dimetil-4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para los Ejemplos 121 y 54 para dar el producto en forma de un sólido de color blanco: δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,13 (1H, t, J 9 Hz), 6,95 (1H, q, J 3 Hz), 6,90 (1H, dt, J 9, 3,5 Hz), 6,58 (2H, s), 5,08 (2H, s), 3,98 (2H, m), 3,78 (2H, d, J 7 Hz), 2,80 (2H, d, J 12 Hz), 2,72 (2H, dd, J 12, 4,5 Hz), 1,20 (6H, d, J 7 Hz), 0,56 (2H, ddd, J 8, 6, 4,5 Hz) y 0,30 (2H, dt, J 6, 4,5 Hz).

30 30 Ejemplo 169

Fumarato del éster 2-fluoro-5-(2-tiofen-2-il-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-metil-piperazina-1-carboxílico.

35 Alcohol 2-fluoro-5-[2-(2-tienil)]etoxibencílico se preparó a partir de 2-tiofeno-etanol (0,5 g) y alcohol 2-fluoro-5-hidroxibencílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152 para dar el producto en forma de un aceite transparente (0,12 g); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,16 (1H, dd, J 5, 1,5 Hz), 6,98-6,92 (3H, m), 6,91 (1H, m), 6,78 (1H, dt, J 9, 3,5 Hz), 4,70 (2H, d, J 6 Hz), 4,15 (2H, t, J 6,5 Hz) y 3,28 (2H, dt, J 6,5, 1 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 97% (3,49 min).

40 40 Fumarato del éster 2-fluoro-5-(2-tiofen-2-il-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-metil-piperazina-1-carboxílico se preparó a partir de alcohol 2-fluoro-5-[2-(2-tienil)]etoxibencílico y (R) 1-clorocarbonil-2-metilo 4-terc-butoxicarbonilpiperazina de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 152 para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color blanco (0,047 g); δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,53 (1H, dd, J 5, 1 Hz), 7,25-7,09 (3H, m), 7,02 (1H, m), 6,91 (1H, m), 6,58 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,56 (2H, s), 4,26 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,91-2,80 (2H, m), 2,67 (1H, m) y 1,28 (3H, d, J 6,5 Hz); HPLC (XTERRA, 50/80%, 220 nm) 99% (4,15 min).

Ejemplo 170

50 50 Hidrocloruro del éster 3-bromo-2,6-difluoro-bencílico del ácido *cis*-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

1-bromo-3-(bromometil)-2,4-difluoro-benceno:

55 1-bromo-2,4-difluoro-3-metil-benceno (22 g, 0,106 M) y N-bromosuccinimida (22,7 g, 0,128 M) se disolvieron en tetraclorometano (800 mL). Se añadió dibenzoilperóxido (0,52 g, 2 mM) y la mezcla se irradió durante 1 h. La succinimida se eliminó por filtración de la mezcla en frío y el filtrado se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secó con MgSO₄ y se evaporó para obtener un aceite amarillo (32 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; n-hexano) para obtener 28,4 g (94%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. MS (EI): 286,0 (M)⁺.

60 60 (3-bromo-2,6-difluoro-fenil)-metanol:

1-Bromo-3-(bromometil)-2,4-difluoro-benceno (45,2 g, 0,158 M) se disolvió en dioxano (800 mL), se añadió agua (800 mL) y carbonato cálcico (80 g, 0,80 M) y la mezcla se sometió a refluo durante 16 h. La mezcla se enfrió, se acidificó con 2N HCl y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para obtener un aceite marronoso (40,3 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; n-hexano/acetato de etilo 9:1) para obtener 31,2 g (88%) del compuesto del título en forma de sólido incoloro. MS (EI): 224,0 (M)⁺.

ES 2 306 736 T3

Éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del éster terc-butílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

5 El compuesto se preparó a partir de (3-bromo-2,6-difluoro-fenil)-metanol y éster terc-butílico del ácido 4-cloro-carbonil-cis-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 121 y 54 para dar el producto en forma de aceite incoloro (9,75 g); MS (ISP): 482,3 (M+NH4)⁺.

Hidrocloruro del éster 3-bromo-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico:

10 El compuesto se preparó a partir de éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del éster terc-butílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 121 y 54 para dar el producto en forma de un sólido incoloro (0,159 g); punto de fusión: 207-210°C; MS (ISP): 365,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

Éster 2,4-difluoro-2'-metoxi-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

20 Una mezcla de 46,33 mg (0,1 mmol) de éster terc-butílico del éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico, 16,71 mg (0,11 mmol) de ácido 2-metoxifenilbórico, 3,65 mg (0,005 mmol) del aducto dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-paladio (II) diclorometano y 0,11 ml de una solución 2M acuosa de Na₂CO₃ en 1,2 ml de dioxano se calentó durante 17 h a 85°C. La mezcla se filtró y se añadió 0,15 ml de HCl 4N en dioxano y la mezcla se calentó durante 3 h a 65°C. Tras enfriar a temperatura ambiente se añadió 0,2 ml de trietilamina y agua para disolver la mezcla. La solución se sometió a HPLC preparativa de fase reversa eluyendo con 25 un gradiente agua/acetonitrilo para obtener tras evaporación del solvente 28,2 mg (66%) del compuesto del título. MS (ISP): 391 MH⁺.

30 En analogía al Ejemplo 171 se pueden preparar los siguientes Ejemplos 172-176 a partir del material de partida dado que está disponible comercialmente o se describe en la literatura.

30

Ejemplo 172

35 Hidrocloruro del éster 2,4-difluoro-3',4'-dimetoxi-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

40 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 171 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico y ácido 3,4-dimetoxifenil-bórico. MS (ISP): 421 MH⁺.

40

Ejemplo 173

45 Hidrocloruro del éster 2,4-difluoro-3'-hidroxi-4'-metoxi-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

50 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 171 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol. MS (ISP): 407 MH⁺.

50

Ejemplo 174

55 Hidrocloruro del éster 3'-amino-2,4-difluoro-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

60 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 171 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico y ácido 3-aminofenilo bórico. MS (ISP): 376 MH⁺.

60

Ejemplo 175

65 Hidrocloruro del éster 4'-acetil-2,4-difluoro-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

65 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 171 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico y ácido 4-acetil-fenilbórico. MS (ISP): 403 MH⁺.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 176

Hidrocloruro del éster 3'-acetil-2,4-difluoro-bifenil-3-ilmetílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico.

5 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 171 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1,4-dicarboxílico y ácido 3-acetil-fenilbórico. MS (ISP): 403 MH^+ .

Ejemplo 177

Éster 2,6-difluoro-3-metil-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico.

15 Hidrocloruro de (R)-2-etyl-piperazina:

(3R)-3-Etil-1-(fenilmetil)-piperazina (30,7 g, 0,15 M) se disolvió en etanol (650 mL), se añadió paladio en carbón (10%; 11,5 g) y la mezcla se hidrogenó (3 bar) a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración y se añadió HCl 5,5 N en etanol (60 mL) al filtrado. El producto cristalizó y se filtró tras la evaporación de 400 mL del solvente y la adición a continuación de dietiléter (400 mL). Sólido de color blanco (25,9 g; 92%); MS (EI): 20 114,2 (MH^+).

Éster terc-butílico del ácido (R)-3-etyl-piperazina-1-carboxílico:

25 Dihidrocloruro de (R)-2-etyl-piperazina (25,9 g, 0,138 M) se disolvió en diclorometano (700 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (48,2 mL, 0,346 M) y a continuación di-terc-butil-dicarbonato (30,2 g, 0,138 M) se disolvió en diclorometano (50 mL) se añadió en 30 min con enfriamiento (0-5°C) y agitación. Se continuó agitando durante otras 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas se juntaron, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para obtener un aceite incoloro (31 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol 90:10) para proporcionar 26,5 g (89%) de un aceite incoloro. MS (ISP): 215,5 (MH^+).

Éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etyl-piperazina-1-carboxílico:

35 Bis-(triclorometil)-carbonato (13,9 g, 47 mM) se disolvió en diclorometano (500 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido (R)-3-etyl-piperazina-1-carboxílico (26,5 g; 0,124 M) y piridina (10,9 mL, 0,136 M) en diclorometano (150 mL) con agitación (0-3°C). Se continuó agitando durante otra 1/2 h a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua y salmuera, las fases acuosas se extrajeron con diclorometano, las fases orgánicas se juntaron, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón (34 g, 99%) que cristalizó una vez se dejó en reposo; MS (EI): 276,2 (MH^+).

40 Éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del éster terc-butílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

45 El compuesto se preparó a partir de (3-bromo-2,6-difluoro-fenil)-metanol y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 121 y 54 para dar el producto en forma de aceite incoloro (9,22 g); MS (ISP): 480,3, 482,3 (MH^+).

Éster 1-(2,6-difluoro-3-metil-bencílico) del éster terc-butílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

50 Una mezcla de éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1,4-dicarboxílico (226 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (56 mg), trimetilboroxano (122 mg) y carbonato de potasio (200 mg) en dioxano (5 mL) se calentó a reflujo con agitación durante 6 h. La mezcla se enfrió, se partieron entre agua y etilacetato. Las fases acuosas se extrajeron una vez con etilacetato, el combinado de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 para obtener tras evaporación un aceite oscuro (259 mg). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente n-hexano/etilacetato) para obtener 160 mg (82%) de un aceite de color amarillo. MS (ISP): 416,4 (MH^+).

Éster 2,6-difluoro-3-metil-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico:

60 Éster 1-(2,6-difluoro-3-metil-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1,4-dicarboxílico (160 mg) se disolvió en metanol (3 mL), se añadió 500 μ L de HCl 4N en dioxano y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se añadió a agua (10 mL) se hizo alcalina con NaOH 1N y se extrajo con etilacetato. El combinado de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto en forma de aceite amarillento (120 mg); MS (ISP): 299,4 (MH^+).

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 178

Éster 2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

5 Este compuesto se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico y alcohol 2,6-difluorobencílico vía éster 1-(2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 177 para dar el producto en forma de un aceite amarillento (69 mg); MS (ISP): 285,2 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 179

Éster 4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

3,5-Difluoro-4-hidroximetil-fenol:

15 3,5-Difluorofenol (67,2 g, 0,48 M) se añadió a una solución de hidróxido potásico (35,1 g, 0,53 M) en agua (145 mL). La mezcla se calentó a 60°C y se añadió una mezcla de formaldehído (74 mL, 36% en agua) y agua (145 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 20 h a 40°C. Tras enfriar a 0-5°C se concentró y se añadió HCl (60 mL, 36%). El producto precipitó, se filtró y se secó. Sólido incoloro (35,9 g, 41%); punto de fusión: 156-160°C dec.; MS (ISN): 20 159,2 ($M-H$)⁻.

Alcohol 4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico:

25 Se añadió hidruro sódico (82 mg, 55%, 1,87 mM) a una solución de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol (300 mg, 1,87 mM) en dimetilformamida (4 mL). Tras agitar 1 h a temperatura ambiente se añadió ciclopropilmetilbromuro (135 mg, 1,87 mM) y se continuó agitando durante 24 h. La mezcla se particionó entre agua y dietiléter. El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$ para proporcionar tras evaporación un aceite de color amarillo (673 mg). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente n-hexano/etilacetato) para proporcionar 287 mg (71%) del producto en forma de aceite amarillento. MS (EI): 214,1 (M)⁺.

30 Éster 1-(4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

35 Una mezcla de alcohol 4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico (270 mg, 1,26 mM) y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico (349 mg, 1,26 mM) en dimetilformamida (2 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro sódico (83 mg, 55%, 1,89 mM) en dimetilformamida (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se particionó entre agua y dietiléter. El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$ para obtener tras evaporación un aceite de color amarillo (585 mg). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente n-hexano/etilacetato) para proporcionar 406 mg (71%) del producto en forma de aceite amarillento. MS (ISP): 477,3 ($M+H$)⁺.

Éster 4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

45 Éster 1-(4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico (400 mg) se disolvió en metanol (5 mL), se añadió 1100 μ L de HCl 4N en dioxano y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se hizo alcalina con NaOH 2N y se eluyó con acetato de etilo en una columna que contenía 10 g ChemElut CE1010, el filtrado se combinó, el solvente se evaporó para dar un aceite amarillento (237 mg). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente diclorometano/metanol) para obtener 186 mg (59%) del producto en forma de aceite incoloro. MS (ISP): 355,4 ($M+H$)⁺.

50

Ejemplo 180

Éster 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico:

55 Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol y propilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (168 mg, 44%); MS (EI): 202,1 (M)⁺.

60

Éster 1-(2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

65 Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de un aceite incoloro (257 mg; 78%); MS (ISP): 465,4 ($M+Na$)⁺.

ES 2 306 736 T3

Éster 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (133 mg; 69%); MS (ISP): 343,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 181

10 Éster 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol y bromuro de alilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de un aceite amarillento (229 mg, 61%); MS (EI): 200,1 (M)⁺.

Éster 1-(4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico y éster 4-terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (230 mg; 47%); MS (ISP): 441,4 ($M+H$)⁺.

25 Éster 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (101 mg; 59%); MS (ISP): 341,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 182

35 Éster 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol y bromuro de propargilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (229 mg, 62%); MS (EI): 197,1 (M)⁺.

Éster 1-(2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico y éster 4-terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (336 mg; 67%); MS (ISP): 456,5 ($M+NH_4$)⁺.

50 Éster 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (195 mg; 76%); MS (ISP): 339,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 183

60 Éster 4-butoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 4-butoxi-2,6-difluoro-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol y butilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (279 mg, 69%); MS (EI): 216,1 (M)⁺.

ES 2 306 736 T3

Éster 1-(4-butoxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 4-butoxi-2,6-difluoro-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (454 mg; 80%); MS (ISP): 479,4 (M+Na)⁺.

Éster 4-butoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(4-butoxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (240 mg; 68%); MS (ISP): 357,4 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 184

Éster 2,6-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 2,6-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol y bromuro de metoxietilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (159 mg, 39%); MS (EI): 218,1 (M)⁺.

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2,6-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-(2-metoxi-etoxi)-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (172 mg; 55%); MS (ISP): 481,4 (M+Na)⁺.

Éster 2,6-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2,6-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (75 mg; 56%); MS (ISP): 359,3(M+H)⁺.

40 Ejemplo 185

Éster 4-etoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 4-etoxi-2,6-difluoro-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol y bromuro de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (241 mg, 68%); MS (EI): 188,1 (M)⁺.

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(4-etoxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 4-etoxi-2,6-difluoro-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (478 mg; 81%); MS (ISP): 429,6 (M+H)⁺.

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(4-etoxi-2,6-difluoro-bencílico) del éster terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (167 mg; 46%); MS (ISP): 329,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

Éster 2,6-difluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

5 Alcohol 2,6-difluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3,5-difluoro-4-hidroximetil-fenol y 4-clormetil-2-metiltiazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (369 mg, 73%); MS (ISP): 272,3 (M+H)⁺.

10 Éster 1-(2,6-difluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

15 Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2,6-difluoro-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (447 mg; 66%); MS (ISP): 534,3 (M+Na)⁺.

Éster 2,6-difluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2,6-difluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (204 mg; 57%); MS (ISP): 412,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 187

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-metoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

30 Alcohol 2-fluoro-5-yodo-bencílico:

35 2-Fluoro-5-yodo-benzaldehído (23,4 g, 0,093 M) se disolvió en metanol (150 mL). Se añadió borhidruro sódico (1,8 g, 0,047 M) en porciones con enfriamiento (5°C) y agitación. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se puso en hielo (600 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El solvente se evaporó para obtener un aceite amarillento (24,2 g). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; n-hexano/acetato de etilo 4:1) para obtener 23,9 g (cant.) del producto en forma de aceite incoloro. MS (EI): 252,0 (M)⁺.

40 Éster 1-(2-fluoro-5-yodo-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-Etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

45 Una mezcla de alcohol 2-fluoro-5-yodo-bencílico (5,0 g, 19,8 mM) y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico (5,5 g, 19,8 mM) en dimetilformamida (70 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro sódico (1,3 g, 55%, 1,89 mM) en dimetilformamida (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se partieron entre agua y dietiléter. El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ para obtener tras la evaporación un aceite de color amarillo (11,2 g). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; n-hexano/acetato de etilo 3:1) para obtener 9,4 g (97%) del producto en forma de aceite amarillento. MS (ISP): 510,3 (M+NH4)⁺.

50 Éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

55 Éster 1-(2-fluoro-5-yodo-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico (8,9 g, 18 mM) se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL), se añadió trisopropilborato (6,7 g, 36 mM) y la mezcla se enfrió a -78°C. A esta baja temperatura se añadió n-butil-litio (16,9 mL, 1,6N) gota a gota y en agitación. La mezcla se agitó durante 45 min a -78°C, durante otros 45 min a -50°C y durante 15 min a 0°C. Se añadió lentamente ácido acético (9,5 mL, 50%) con agitación (0-5°C), seguido de peróxido de hidrógeno (2,75 mL, 35%). Se continuó agitando con enfriamiento durante otros 45 min y durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se partió entre agua y dietiléter, el combinado de fases orgánicas se lavó con agua, una solución de tiosulfato de sodio (5%), salmuera y se secó con Na₂SO₄ para proporcionar tras evaporación un aceite de color amarillo pálido (8,5 g). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; n-hexano/acetato de etilo 1:1) para proporcionar 3,0 g (43%) del producto en forma de aceite amarillento. MS (ISP): 400,5 (M+NH4)⁺.

60 Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-metoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico: Una mezcla de 6,27 mg (0,157 mmol) NaH (60% suspensión en aceite mineral) y 40 mg (0,105 mmol) éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico en 1 ml de DMF se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió 16,4 mg (0,115 mmol) de metilyoduro y la mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de 60 ul de HCl (37%) la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con un gradiente acetonitrilo/agua. Las fracciones que contenían el intermediario deseado se combinaron y

ES 2 306 736 T3

se añadió 0,05 ml HCl (37%) antes de la evaporación a sequedad. El residuo se recogió en 1 ml de dioxano y 0,15 ml de HCl (37%) y se agitó durante 30 min a 60°C. La evaporación de la mezcla proporcionó 20 mg (57%) del compuesto del título. MS (ISP): 297 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 188

Hidrocloruro del éster 5-etoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

10 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de etilo. MS (ISP): 311 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 189

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

20 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de propilo. MS (ISP): 325 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 190

Hidrocloruro del éster 5-butoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

30 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de butilo. MS (ISP): 339 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

35 Hidrocloruro de éster 2-fluoro-5-pentiloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de pentilo. MS (ISP): 353 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 192

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-(3-metil-butoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

45 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-metil-butilo. MS (ISP): 353 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 193

Éster 5-benciloxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

55 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de bencilo. MS (ISP): 373 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 194

Éster 2-fluoro-5-fenetiloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

65 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de fenetilo. MS (ISP): 387 (M+H)⁺.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 195

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-(2-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

5 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-metilbencilo. MS (ISP): 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-(3-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

10 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-metilbencilo. MS (ISP): 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 197

20 Éster 2-fluoro-5-(2-pirrol-1-il-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

25 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-pirrol-1-il-etilo. MS (ISP): 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

30 Hidrocloruro del éster 5-ciclopropilmetoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

35 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de ciclopropilmetilo. MS (ISP): 337 (M+H)⁺.

Ejemplo 199

Hidrocloruro del éster 5-ciclobutilmetoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

40 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de ciclobutilmetilo. MS (ISP): 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

45 Hidrocloruro del éster 5-ciclohexilmethoxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

50 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de ciclohexilmethilo. MS (ISP): 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 201

55 Hidrocloruro del éster 5-(2-ciclohexil-etoxy)-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

60 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-ciclohexil-etilo. MS (ISP): 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

65 Éster 2-fluoro-5-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

65 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de prop-2-inilo. MS (ISP): 337 (M+H)⁺.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 203

Éster 5-aliloxi-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

5 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de alilo. MS (ISP): 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 204

Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

10 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-metoxi-etilo. MS (ISP): 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

20 Hidrocloruro del éster 5-(2-etoxy-etoxy)-2-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

25 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-etoxy-etilo. MS (ISP): 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

30 Hidrocloruro del éster 2-fluoro-5-(3-fenoxi-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

35 De acuerdo con el ejemplo 187 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-fenoxi-propilo. MS (ISP): 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 207

40 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-metoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

45 Éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Éster 1-(3-bromo-2,6-difluoro-bencílico) del éster (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico (3,9 g, 8 mM) se disolvió en tetrahidrofurano (120 mL), se añadió trisopropilborato (3,1 g, 17 mM) y la mezcla se enfrió a -78°C. A esta baja temperatura se añadió n-butil-litio (7,8 mL, 1,6 N) gota a gota con agitación. La mezcla se agitó durante 45 min a -78°C, durante otros 45 min a -50°C y durante 15 min a 0°C. Se añadió ácido acético (4,4 mL, 50%) lentamente con agitación (0-5°C), seguido de peróxido de hidrógeno (1,3 mL, 35%). Se continuó con la agitación con enfriamiento durante otros 45 min y durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se partió entre agua y dietiléter, el combinado de fases orgánicas se lavó con agua, una solución de tiosulfato sódico (5%), salmuera y se secó con Na₂SO₄ para obtener tras evaporación un aceite de color amarillo pálido (4,1 g). Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; n-hexano/acetato de etilo 1:1) para proporcionar 0,93 g (28%) del producto en forma de aceite incoloro. MS (ISP): 418,2 (M+NH4)⁺.

55 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-metoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

Una mezcla de 5,03 mg (0,126 mmol) NaH (60% suspensión en aceite mineral) y 33,6 mg (0,084 mmol) de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico en 1 ml de DMF se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió 13,1 mg (0,092 mmol) de metilyoduro y la mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de 0,06 ml de HCl (37%) la mezcla se purificó con HPLC preparativa eluyendo con un gradiente acetonitrilo/agua. Las fracciones que contenían el intermediario deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en 1 ml de dioxano y 0,125 ml de HCl (37%) y se agitó durante 30 min a 60°C. La evaporación de la mezcla proporcionó 22 mg (75%) del compuesto del título. MS (ISP): 315 (M+H)⁺.

65

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 208

Hidrocloruro de éster 3-etoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

5 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de etilo. MS (ISP): 329 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

10 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de propilo. MS (ISP): 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 210

20 Hidrocloruro del éster 3-butoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

25 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de butilo. MS (ISP): 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 211

30 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-pentiloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

35 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de pentilo. MS (ISP): 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 212

40 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-(3-metil-butoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

45 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-metil-butilo. MS (ISP): 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

50 Hidrocloruro del éster 3-benciloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

55 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de bencilo. MS (ISP): 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

60 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-(3-fenil-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

65 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-fenil-propilo. MS (ISP): 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

70 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-(4-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

75 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 4-metil-bencilo. MS (ISP): 405 (M+H)⁺.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 216

Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-(3-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

5 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-metil-bencilo. MS (ISP): 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 217

Hidrocloruro del ácido 2,6-difluoro-3-(2-metil-benciloxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

10 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-metil-bencilo. MS (ISP): 205 (M+H)⁺.

Ejemplo 218

20 Hidrocloruro del éster 3-(3,3-dimetil-butoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3,3-dimetilbutilo. MS (ISP): 385 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 219

30 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-(2-pirrol-1-il-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-pirrol-1-il-etilo. MS (ISP): 394 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 220

Hidrocloruro del éster 3-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

40 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-ciclopropilmetilo. MS (ISP): 355 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 221

Hidrocloruro del éster 3-ciclobutilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

50 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-ciclobutilmetilo. MS (ISP): 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 222

55 Hidrocloruro del éster 3-(2-ciclohexil-etoxy)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-ciclohexil-etilo. MS (ISP): 411 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 223

Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

65 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de prop-2-inilo. MS (ISP): 339 (M+H)⁺.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 224

Hidrocloruro del éster 3-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

5 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de alilo. MS (ISP): 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 225

Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

10 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-metoxi-etilo. MS (ISP): 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 226

20 Hidrocloruro del éster 3-(2-etoxy-etoxy)-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

25 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 2-etoxy-etilo. MS (ISP): 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 227

30 Hidrocloruro del éster 2,6-difluoro-3-(3-fenoxi-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

35 De acuerdo con el ejemplo 207 se sintetizó el compuesto del título a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y bromuro de 3-fenoxi-propilo. MS (ISP): 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 228

40 Éster 1-[2-fluoro-5-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del ácido (R)-2-Etil-piperazina-1-carboxílico.

45 Éster 1-[2-fluoro-5-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-fluoro-5-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y éster 3-metoxi-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187 para dar el producto en forma de aceite incoloro (342 mg; 94%); MS (ISP): 472,4 (M+NH4)⁺.

50 Éster 1-[2-fluoro-5-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-[2-fluoro-5-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 187 para dar el producto en forma de aceite incoloro (154 mg; 64%); MS (ISP): 355,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 229

55 Éster 1-[2,6-difluoro-3-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

60 Éster 1-[2,6-difluoro-3-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2,6-difluoro-3-hidroxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico y éster 3-metoxi-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 para dar el producto en forma de aceite incoloro (117 mg; 97%); MS (ISP): 490,4 (M+NH4)⁺.

ES 2 306 736 T3

Éster 1-[2,6-difluoro-3-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-[2,6-difluoro-3-(3-metoxi-propoxi)-bencílico] del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 para dar el producto en forma de aceite incoloro (44 mg; 56%); MS (ISP): 373,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

10 Éster 4-ciclopropilmetoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

3-Cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol:

15 Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-fenol y formaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de sólido incoloro (26,4 g, 48%); punto de fusión: 125-127°C; MS (EI): 176,1 (M)⁺.

Alcohol 2-cloro-4-ciclopropilmetoxi-6-fluoro-bencílico:

20 Este compuesto se preparó a partir de 3-Cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y ciclopropilmetilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (305 mg, 77%); MS (EI): 230,1 (M)⁺.

25 Éster 1-(2-cloro-4-ciclopropilmetoxi-6-fluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

30 Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2-cloro-4-ciclopropilmetoxi-6-fluoro-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (580 mg; 95%); MS (ISP): 488,4 (M+NH4)⁺.

Éster 2-cloro-4-ciclopropilmetoxi-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-cloro-4-ciclopropilmetoxi-6-fluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (284 mg, 63%); MS (ISP): 371,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 231

40 Éster 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico:

45 Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y propilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (259 mg, 69%); MS (EI): 218,1 (M)⁺.

50 Éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarbo-

55 xílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (499 mg; 93%); MS (ISP): 476,3 (M+NH4)⁺.

Éster 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

60 Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (262 mg, 68%); MS (ISP): 359,3 (M+H)⁺.

ES 2 306 736 T3

Ejemplo 232

Éster 2-cloro-6-fluoro-4-etoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

5 Alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-etoxi-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y etilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (209 mg, 60%); MS (EI): 204,1 (M)⁺.

10 Éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-etoxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

15 Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-etoxi-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (418 mg; 94%); MS (ISP): 462,4 (M+NH4)⁺.

Éster 2-cloro-6-fluoro-4-etoxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

20 Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-etoxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (205 mg, 64%); MS (ISP): 345,4 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 233

Éster 4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

30 Alcohol 4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y butilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (277 mg, 70%); MS (EI): 232,1 (M)⁺.

35 Éster 1-(4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

40 Este compuesto se preparó a partir de alcohol 4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (505 mg; 90%); MS (ISP): 490,4 (M+NH4)⁺.

Éster 4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

45 Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(4-butoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (286 mg; 73%); MS (ISP): 373,4 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 234

Éster 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

55 Alcohol 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y alilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (221 mg, 60%); MS (EI): 216,1 (M)⁺.

60 Éster 1-(4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

65 Este compuesto se preparó a partir de alcohol 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (405 mg; 87%); MS (ISP): 474,4 (M+NH4)⁺.

ES 2 306 736 T3

Éster 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (242 mg; 78%); MS (ISP): 357,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 235

10 Éster 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y propargilbromuro de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (212 mg, 58%); MS (EI): 214,1 (M)⁺.

Éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (357 mg; 80%); MS (ISP): 472,3 (M+NH4)⁺.

25 Éster 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (203 mg; 74%); MS (ISP): 355,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 236

35 Éster 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y (2-bromoetil)metil éter de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (209 mg, 52%); MS (EI): 234,1 (M)⁺.

Éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-etil-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (370 mg; 89%); MS (ISP): 492,3 (M+NH4)⁺.

50 Éster 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(2-metoxi-etoxy)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (214 mg; 75%); MS (ISP): 375,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 237

60 Éster 2-cloro-6-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-etil-piperazina-1-carboxílico.

Alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y éster 3-metoxi-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (382 mg, 90%); MS (EI): 248,1 (M)⁺.

ES 2 306 736 T3

Éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (576 mg; 77%); MS (ISP): 506,4 (M+NH4)⁺.

Éster 2-cloro-6-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (254 mg; 56%); MS (ISP): 389,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 238

Éster 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

20 Alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico:

Este compuesto se preparó a partir de 3-cloro-5-fluoro-4-hidroximetil-fenol y 4-clorometil-2-tiazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite amarillento (421 mg, 86%); MS (EI): 287,0 (M)⁺.

25 Éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir de alcohol 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico y éster terc-butílico del ácido (R)-4-clorocarbonil-3-ethyl-piperazina-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (582 mg; 75%); MS (ISP): 528,2 (M+H)⁺.

Éster 2-cloro-6-fluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó a partir de éster 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-bencílico) del éster 4-terc-butílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1,4-dicarboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 179 para dar el producto en forma de aceite incoloro (413 mg; 89%); MS (ISP): 428,5 (M+H)⁺.

40 Ejemplo A

Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

45	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
	Compuesto de fórmula I	10,0 - 300,0 mg
50	Lactosa	125,0 mg
	Almidón de maíz	75,0 mg
55	Talco	4,0 mg
	Esteareato de magnesio	1,0 mg

60

65

ES 2 306 736 T3

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula I	100,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

10

15

20

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

25

Compuesto de fórmula I	10,0 mg
Cloruro sódico	cant.suf. mg
Agua para soluciones inyectables	ad 2,0 ml

35

40

45

50

55

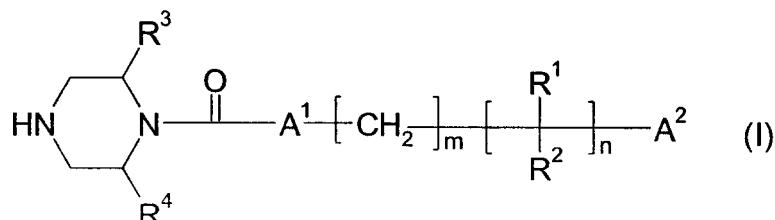
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5



en donde

R¹ y R² son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3- a 8-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo;

R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo;

A¹ es oxígeno o azufre, en donde en caso de que A¹ sea oxígeno y A² sea fenilo sin sustituir uno de R¹, R², R³ y R⁴ no es hidrógeno;

A² es arilo, heteroarilo o cicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, carbamoflo, cicloalcoxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, carbamoiloxilo, heteroarilalcoxilo, alqueniloxilo, tetrahidrofuranilalcoxilo, alquiniloxilo y cicloalquilalcoxilo,

en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, cicloalcoxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, heteroarilalcoxilo, alqueniloxilo, tetrahidrofuranilalcoxilo, alquiniloxilo y cicloalquilalcoxilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno, nitro, oxo, trifluorometilo, alcoxilo sustituido con uno a tres halógeno, tiofenilo, arilo, amino, alquilcarbonilo y ariloxilo,

o dos sustituyentes de arilo, heteroarilo o cicloalquilo forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5- a 7-miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo y halógeno;

n es 1 ó 2;

45 m es cero ó 1;

50 y sus ésteres, solvatos y sales farmacéuticamente utilizables; en donde se excluyen éster (4-nitrofenil)metílico del ácido 2-metil-1-piperazinacarboxílico, éster (4-(trifluorometil)fenil)metílico del ácido 1-piperazina-carboxílico, N-(p-nitrobencílico)carbonil-piperacina, N-(p-clorobencílico)carbonil-piperacina, ciclopripilmetoxicarbonil-1-piperacina y éster bencílico del ácido 2-metil-piperacín-1-carboxílico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

55 R¹ y R² son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3- a 8-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo;

R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo;

60 A¹ es oxígeno o azufre, en donde en caso de que A¹ sea oxígeno y A² sea fenilo sin sustituir uno de R¹, R², R³ y R⁴ no es hidrógeno;

A² es arilo, heteroarilo o cicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo y carbamoilo, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y heteroariloxicarbonilo

ES 2 306 736 T3

están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno y nitro,

5 o dos sustituyentes de arilo, heteroarilo o cicloalquilo forman junto con los átomos de carbono a que están unidos un anillo carbocíclico de 5- a 7-miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxilo o halógeno;

n es 1 ó 2 y

10 m es cero.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo.

15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ y R⁴ son hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R³ y R⁴ son metilo.

20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde uno de R³ y R⁴ es metilo o etilo y el otro es hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde A¹ es oxígeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde A¹ es azufre.

25 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R¹ y R² son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo y arilo.

30 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A² es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxilo, carbamoiloxilo, heteroarilalcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo y cicloalquilalcoxilo,

en donde alcoxilo, heteroarilalcoxilo y alqueniloxilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y halógeno.

35 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde A² es fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, cloro, difluorometoxilo, propoxilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxilo, 2-propeniloxilo, 5-pentiloxilo, ciclopropilmetoxilo, 2-propiniloxilo y NH(R')-C(O)-O-, en donde R' es isopropilo, bencilo o terc-butilo.

40 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde n es 1.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde m es cero.

45 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 seleccionados de:

piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(2-propilamino)-carbonil]oxibencilo;

piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(bencilamino)-carbonil]-oxibencilo;

50 piperazina-1-tiocarboxilato de S-4-[(terc-butilamino)-carbonil]oxibencilo;

cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2,6-difluoro-4-difluorometoxibencilo;

55 2-etylpirazina-1-carboxilato de (R)-4-difluorometoxi-bencilo;

2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2,6-difluoro-4-propoxibencilo;

éster 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-2,6-difluoro-bencílico del ácido cis-2,6-dimetil-piperazina-1-carboxílico;

60 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 2-fluoro-5-(2-propenil)oxibencilo;

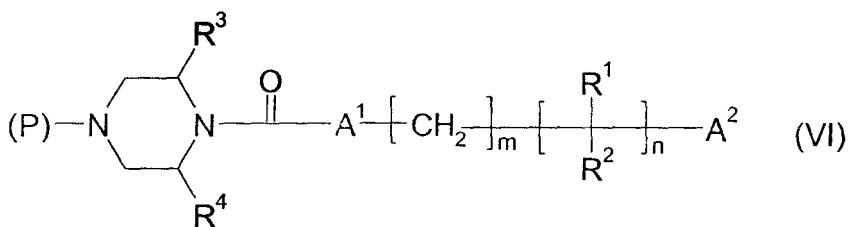
2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-2-fluoro-5-pentiloxibencilo;

65 cis-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 5-(ciclo-propilmetil)oxi-2-fluorobencilo;

éster 4-ciclopropilmetoxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-etyl-piperazina-1-carboxílico;

éster 2,6-difluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
 éster 4-aliloxi-2,6-difluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
 5 éster 2,6-difluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
 éster 4-ciclopropilmetoxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
 10 éster 2-cloro-6-fluoro-4-propoxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico;
 éster 4-aliloxi-2-cloro-6-fluoro-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico; y
 éster 2-cloro-6-fluoro-4-prop-2-iniloxi-bencílico del ácido (R)-2-ethyl-piperazina-1-carboxílico.

15 15. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende la desprotección de un compuesto de acuerdo con la fórmula



30 en donde R¹ a R⁴, A¹, A², m y n son tal como se definen en la reivindicación 1 y (P) es un grupo protector de nitrógeno.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

35 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de medicamentos para la prevención y terapia de enfermedades que están causadas por trastornos asociados con el receptor 5-HT2.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo terapéuticamente inerte.

40 19. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de medicamentos para el tratamiento y prevención de trastornos alimentarios y obesidad.

45 20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de medicamentos para el tratamiento de diabetes mellitus, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes secundaria a enfermedad pancreática, diabetes relacionada con el uso de esteroides, diabetes de tipo III, hiperglícemia, complicaciones diabéticas y resistencia a la insulina.

50 21. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de medicamentos para el tratamiento de diabetes de tipo II.

22. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de medicamentos para el tratamiento y la prevención de trastornos del sistema nervioso central, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, diabetes insípidus y apnea del sueño.

55 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan de depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivos-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras condiciones asociadas con dolor cefálico u otro tipo de dolor, presión intracranial aumentada, epilepsia, trastornos de la personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en niños, agresividad, trastornos en la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a drogas, fármacos y alcohol, bulimia, anoréxia nerviosa, tensión premenstrual, trauma, ataque, enfermedades neurodegenerativas, encefalitis y meningitis.

60 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, cuando se elabora de acuerdo con la reivindicación 15.

ES 2 306 736 T3

25. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasas.
- 5 26. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de diabetes mellitus, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes secundaria a enfermedad pancreática, diabetes relacionada con el uso de esteroides, diabetes de tipo III, hiperglicemia, complicaciones diabéticas y resistencia a la insulina en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasas.
- 10 27. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de diabetes tipo II en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasas.
- 15 28. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 33, 34 y 35, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.
29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 que comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas.
- 20 30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

25

30

35

40

45

50

55

60

65