



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 651**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 295/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04764664 .1**

96 Fecha de presentación : **31.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1703909**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2006**

54 Título: **Derivados de 1-benzoil-piperazina como inhibidores de absorción de glicina para el tratamiento de psicosis.**

30 Prioridad: **09.09.2003 EP 03019682**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2009

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Alberati-Giani, Daniela;**
Jolidon, Synese;
Narquizian, Robert;
Nettekoven, Matthias, Heinrich;
Norcross, Roger, David;
Pinard, Emmanuel y
Stalder, Henri

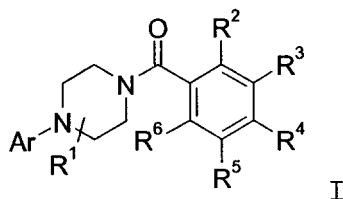
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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 1-benzoil-piperazina como inhibidores de absorción de glicina para el tratamiento de psicosis.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



en la que

Ar es arilo sustituido o pirimidin-2-ilo, [1,3,5]triazin-2-ilo o piridin-2-ilo no sustituido o sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en la que el grupo arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

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

R³, R⁴ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o alcoxi (C₁-C₆);

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

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

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

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

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

n es 0, 1 ó 2;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estos compuestos excluidos son productos comerciales o se describen específicamente en WO 03/035602. Los compuestos de la WO 03/035602 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades a base de errores metabólicos de lípidos, tal como arterioesclerosis, diabetes, obesidad o hiperlipemia. En la WO 03/004480 se describen compuestos, en donde el grupo Ar en el presente caso puede ser 4-piridilo. Los compuestos descritos en la WO 03/004480 pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos en donde ha tenido un efecto beneficioso la inhibición del receptor de histamina H3.

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

Esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora, caracterizada por síntomas positivos episódicos, por ejemplo delusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis, y síntomas negativos persistentes por ejemplo afecto aplanado, trastornos de atención y retraimiento social y trastornos cognitivos (Lewis D.A. y Lieberman J.A., *Neuron.*, 28:325-33, 2000). La investigación se ha centrado durante décadas en la hipótesis de la “hiperactividad dopaminérgica” que se ha traducido en intervenciones terapéuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg R.J. y Aubrey K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A. y Okuyama S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000). Este enfoque farmacológico apenas tiene en cuenta los síntomas negativos y cognitivos, que son los mejores indicativos del resultado funcional (Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 174 (supl. 28): 44-51, 1999).

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia, basado en la acción psicoticomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato mediante compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina) que son antagonistas no competidores del receptor NMDA. Resultó interesante observar en voluntarios sanos que la acción psicoticomimética inducida por la PCP incluía síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, que de este modo se asemejaban en gran manera a la esquizofrenia sufrida por los pacientes (Javitt D.C. y col., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999). Por otro lado, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan comportamientos anormales, similares a los observados en los modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, lo cual viene a confirmar un modelo en el que la actividad reducida del receptor NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn A.R. y col., *Cell*, 98: 427-236, 1999).

La neurotransmisión de glutamato, en especial la actividad del receptor NMDA, desempeña un papel crítico en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, de modo que los receptores NMDA parecen estar al servicio de

un cambio gradual de la apertura del umbral de plasticidad sináptica y de formación de memoria (Wiley, N.Y.; Bliss T.V. y Collingridge G.L., *Nature*, 361: 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NMDA NR2B presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior en cuanto al aprendizaje y a la memoria (Tang J.P. y col., *Nature*, 401: 63-69, 1999).

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

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

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

Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo sodio y cloruro de los transportadores neurotransmisores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones post-sinápticas glicinérgicas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina mediante la reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y rodeando procesos glióticos finos.

Se han clonado dos genes distintos de transportador de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que dan lugar a dos transportadores con ~50% de homología en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen del empalme alternativo y del uso alternativo del promotor (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente dos de dichas isoformas se han encontrado en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también cierto grado de heterogeneidad. Las dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) se han identificado en cerebros de roedores. El GlyT-1 se conoce por alojarse en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en el exterior de estas zonas, en las que se ha postulado que interviene en la modulación de la función del receptor de NMDA (Lopez-Corcuera B. y col., *Mol. Mem. Biol.*, 18: 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad del receptor de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos de NMDA mediante la inhibición del transportador GlyT-1 (Bergereon R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 15730-15734, 1998; Chen L. y col., *J. Neurophysiol.*, 89(2): 691-703, 2003).

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

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

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I en el control y prevención de enfermedades del tipo psicosis, disfunción de la memoria y del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que exista un trastorno de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

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

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

ES 2 322 651 T3

Tal como se utiliza en esta descripción, el término “alquilo” significa un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Los grupos alquilo preferidos son aquellos que tienen 1-4 átomos de carbono.

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

10 El término “cicloalquilo” significa un anillo saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo.

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

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

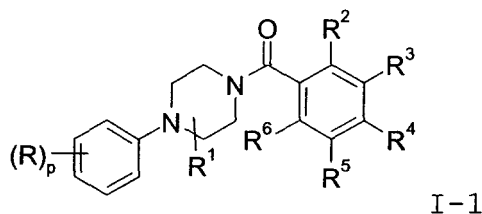
El término “heteroarilo de 6 eslabones que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno” significa un resto carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo.

20 El término “heterocicloalquilo” significa un resto hidrocarburo no aromático, por ejemplo oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo; pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo.

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

30 El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera.

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



en la que

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

p es 1, 2 ó 3;

R¹ es hidrógeno;

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

R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno;

65 R⁵ es NO₂ o SO₂R¹⁰;

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

ES 2 322 651 T3

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

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

n es 0, 1 ó 2;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil]-piperazina,

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

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina.

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R² es arilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi (C₁-C₆) y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, por ejemplo los compuestos siguientes:

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

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

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

ES 2 322 651 T3

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

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R² es cicloalquilo (C₃-C₇), por ejemplo los compuestos siguientes:

15 1-{4-[4-(2-ciclopropil-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona,
 1-{4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona,
 (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 20 1-{4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona,
 1-{4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona,
 25 (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona o
 30 (2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R² es heterocicloalquilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 40 1-(4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil)-etanona o
 4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-benzonitrilo.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R² es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, sin sustituir o sustituido por alquilo (C₁-C₆), por ejemplo los compuestos siguientes:

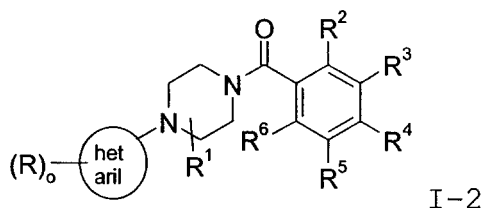
50 (5-metanosulfonil-2-tiofen-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 55 (5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona o
 60 1-{4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquénilo (C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo (C₁-C₆), o es alquinilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno o -C(O)-R⁹, por ejemplo el compuesto

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

ES 2 322 651 T3

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



en la que

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

o es 0, 1, 2 ó 3;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, $C(O)-R^9$ o alquilo (C_1-C_6), o es alquino (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo, $-C(O)-R^9$, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxi, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);

R^3 , R^4 y R^6 son hidrógeno;

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

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

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

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

n es 0, 1 ó 2;

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

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

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

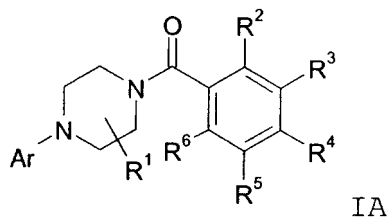
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona.

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

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

ES 2 322 651 T3

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula



en la que

Ar es arilo sustituido o pirimidin-2-ilo, [1,3,5]triazin-2-ilo o piridin-2-ilo no sustituido o sustituido, y en la que el grupo arilo y el heteroarilo están sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

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

R³, R⁴ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

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

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

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

R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₆)-, SO₂-(alquilo C₁-C₆)-, o junto con el átomo de N forman un grupo heteroarilo de 5 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno o cicloalquilo (C₃-C₆);

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

con la condición de que se excluyan:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 322 651 T3

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

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

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

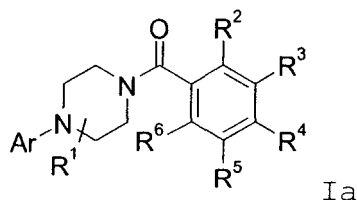
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil]-piperazina,

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

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina.

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



en la que

Ar es arilo sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno y C(O)R⁹;

R¹ es hidrógeno;

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

R³, R⁴ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;

R⁵ es NO₂, CN, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

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

R⁹ es alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆);

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆) o NR⁷R⁸, con la condición de que uno de R⁷ o R⁸ es alquilo (C₁-C₇)

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de N forman un anillo tetrazol,

ES 2 322 651 T3

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

- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina y
- 1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidinil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina.

Otra forma de ejecución son los compuestos de la fórmula Ia,
en la que

Ar es fenilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, metilo, etilo, CF_3 y $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$

R^1 es hidrógeno;

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

R^3 , R^4 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno o cloro;

R^5 es NO_2 , CN , SO_2CH_3 , SO_2NHCH_3 o tetrazol;

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

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

ES 2 322 651 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 322 651 T3

Una forma de ejecución de la invención son también aquellos compuestos, en los que R^2 es $-C(O)OCH_3$, por ejemplo el compuesto siguiente: 2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-nitro-benzoato de metilo.

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

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

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

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

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

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

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

[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona.

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

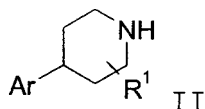
[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

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

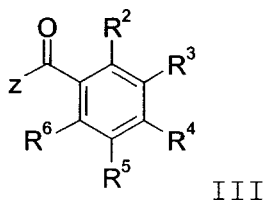
1-(4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil)-etanona.

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

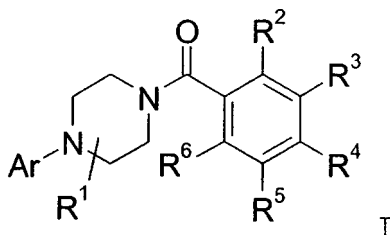
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

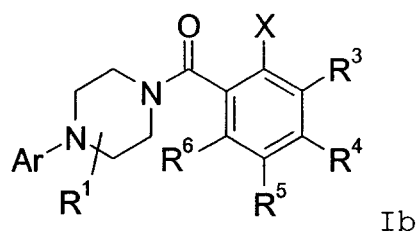


para obtener un compuesto de la fórmula



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

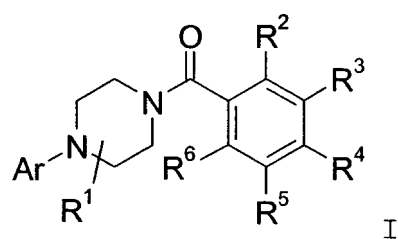
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

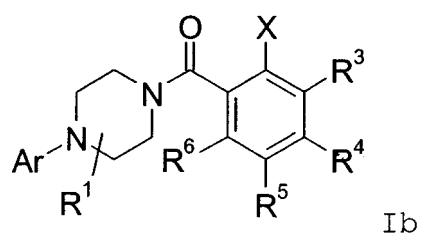
$R^2B(OH)_2$ o $R^2B(OR)_2$ en presencia de un catalizador de paladio

para obtener un compuesto de la fórmula

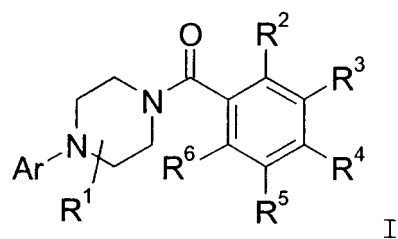


en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

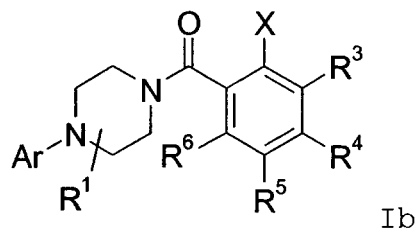


con R^2SnBu_3 o R^2SnMe_3 en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de la fórmula

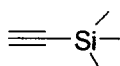


en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

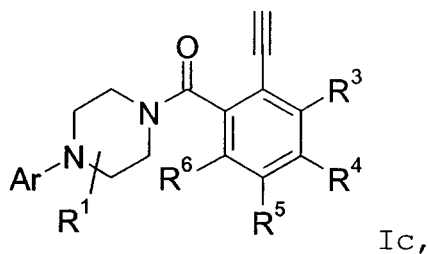
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

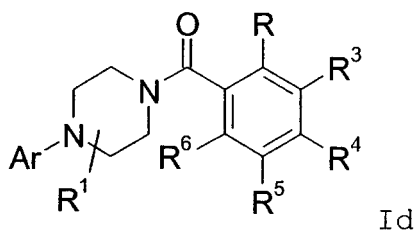


en presencia de un catalizador de paladio y una base
para obtener un compuesto de la fórmula



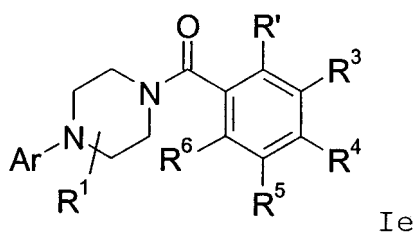
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

e) hidrogenar un compuesto de la fórmula



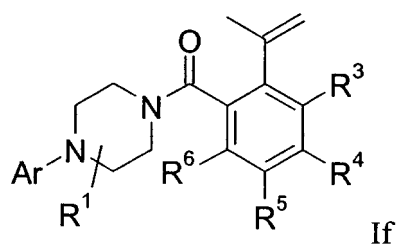
en la que R es alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆)

para obtener un compuesto de la fórmula

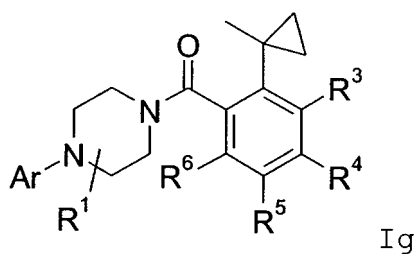


en la que R' es alquilo (C₂-C₆) o alqueno (C₂-C₆)

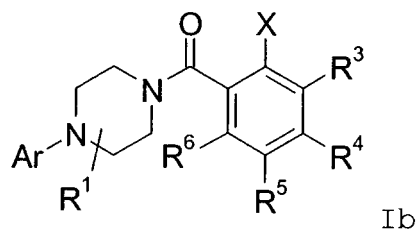
f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



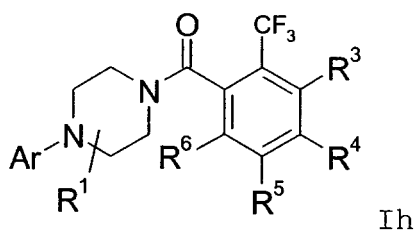
con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base
para obtener un compuesto de la fórmula



g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



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



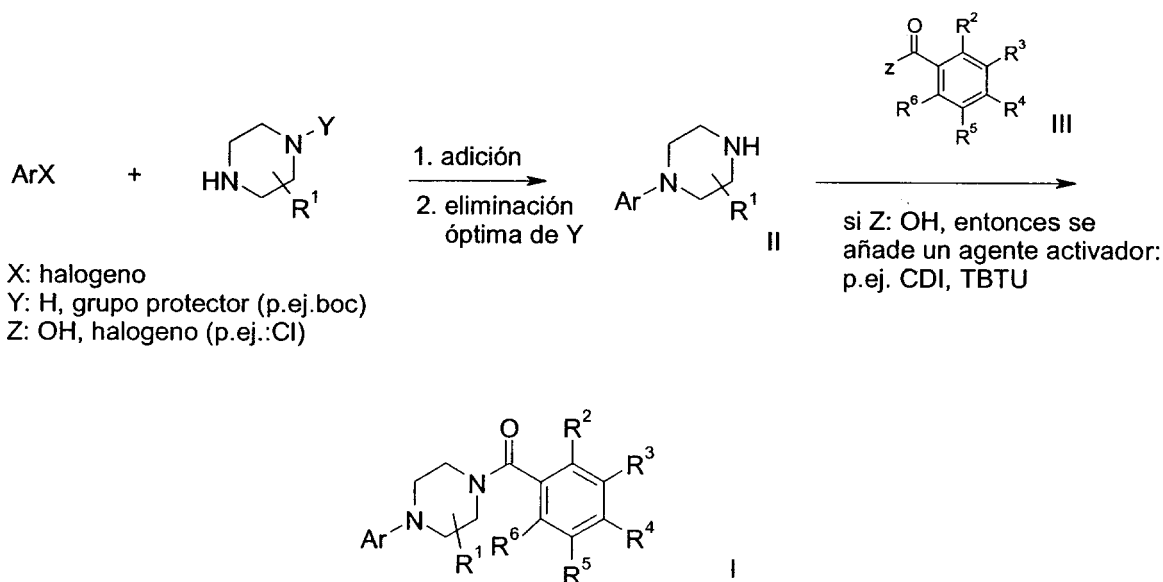
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente,
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

ES 2 322 651 T3

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de a) a g) del proceso y según los siguientes esquemas de 1 a 8.

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

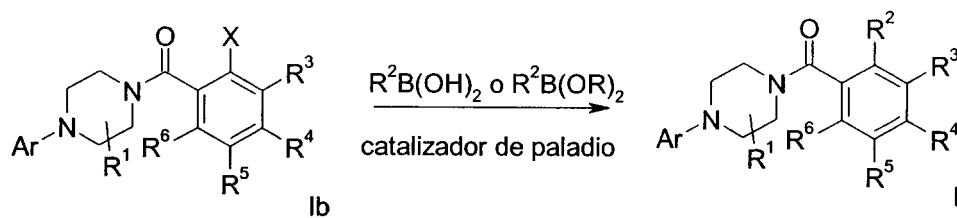
Esquema 1



Ar y R¹ - R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

Esquema 2

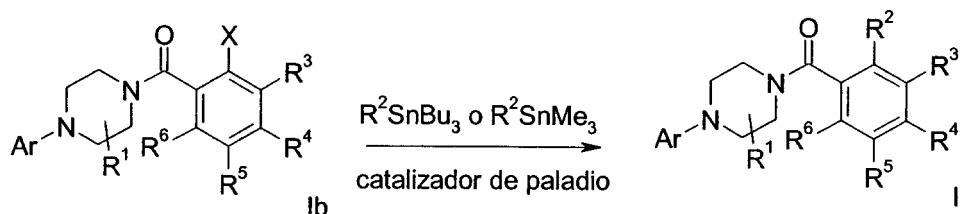


X es Cl, Br o I,

Ar y R¹ - R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

Esquema 3

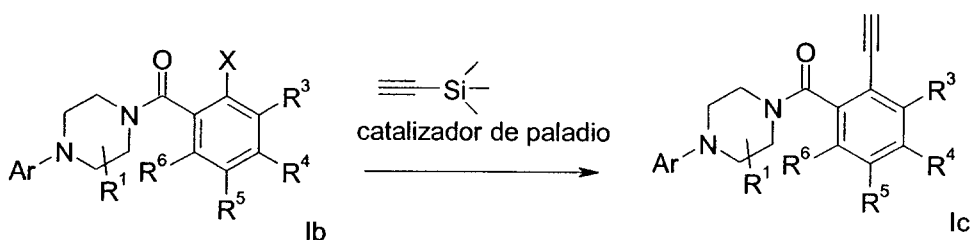


X es Cl, Br o I.

Ar y R¹ - R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

Esquema 4

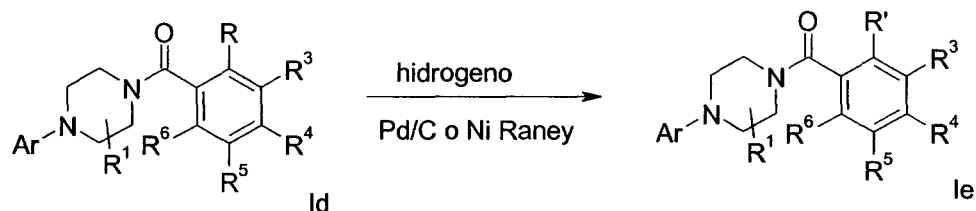


X es Cl, Br o I.

Ar y R¹ y R³-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

Esquema 5

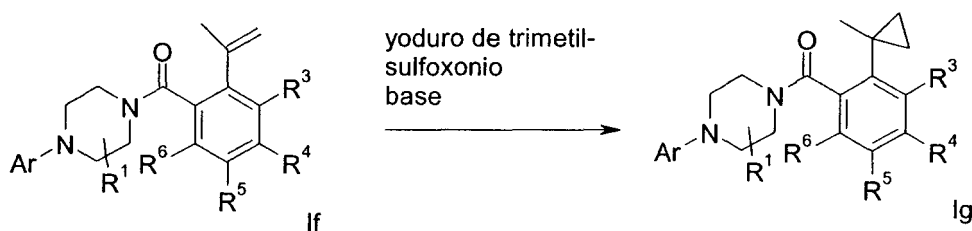


en la que R es alquénilo (C₂-C₆) o alquínilo (C₂-C₆) y en la que R' es alquilo (C₂-C₆) o alquénilo (C₂-C₆) y Ar, R¹ y R³-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

ES 2 322 651 T3

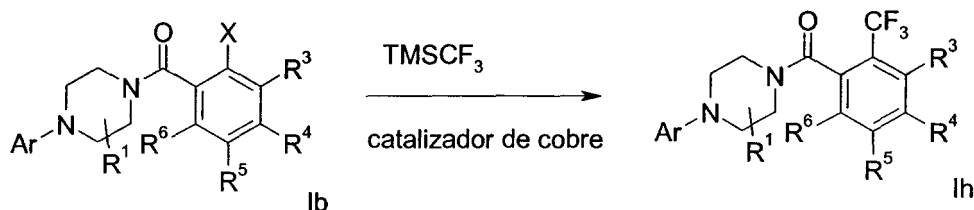
Esquema 6



Ar y R¹ y R³-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

Esquema 7

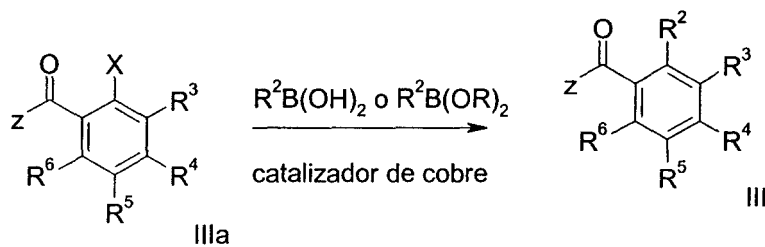


X es Cl, Br o I.

Ar y R¹ y R³-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

Esquema 8



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

Ar y R²-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

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

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

ES 2 322 651 T3

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

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

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) 5%, (Gibco life technologies), penicilina/estreptomicina 1% (Gibco life technologies), higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampón de absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM hepes-tris, pH 7,4, 1 mM CaCl₂, 2,5 mM KCl, 2,5 mM MgSO₄, 10 mM (+)-D-glucosa.

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

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

En el día 1 se extienden sobre placas de cultivo de 96 hoyos células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en un medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2 se aspira el medio y se lavan las células dos veces con el tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min ya sea (i) sin competidor potencial, ya sea (ii) con 10 mM de glicina no radiactiva, ya sea (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza una gama de concentraciones del inhibidor potencial para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que se traduce en un 50% del efecto (p.ej. IC₅₀, la concentración del competidor que inhibe en un 50% la absorción de la glicina). A continuación se añade de inmediato una solución que contiene glicina-[H³] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y 25 µM de glicina no radiactiva. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se someten las células a una lisis con líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se hace el recuento de la radiactividad de las células empleando un contador de centelleo.

Los compuestos preferidos presentan una IC₅₀ (µM) del GlyT-1 de < 0,04.

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

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda,

soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

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

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener incluso otras sustancias terapéuticamente valiosas.

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

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

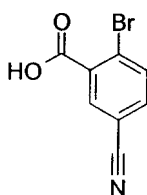
La dosificación puede variar dentro de amplios márgenes y, obviamente, se ajustará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para un adulto puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad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

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

Productos intermedios

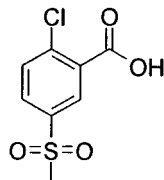
Ejemplo A

Ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico



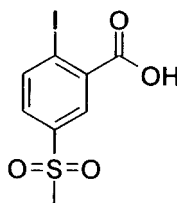
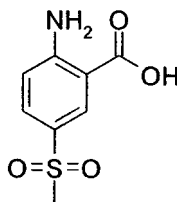
A una suspensión de bromuro de cobre (II) (1,6 g, 7,1 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se le añade por goteo a 0°C durante 2 minutos el nitrito de tert-butilo (1,15 ml, 8,63 mmoles). Se añade en porciones a 0°C durante 10 minutos el ácido 2-amino-5-ciano-benzoico (CAS: 99767-45-0; WO9518097) (1,0 g, 6,17 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina la mitad del disolvente con vacío. Se recoge el residuo en HCl 1N (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se extrae la fase orgánica con NaOH 1N (3x10 ml). Se acidifica la fase acuosa con HCl 2N. Se filtra el sólido resultante, se lava con agua y se seca (alto vacío, 50°C), obteniéndose el ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico (0,92 g, 66%) en forma de sólido amarillo, $M+H^+ = 227,1$.

Ejemplo B

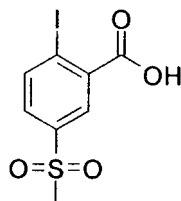
Ácido 2-cloro-5-metanosulfonyl-benzoico

Se disuelve una solución del ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico (CAS: 51546-12-4; 2,5 g, 11,8 mmoles) en metanol (50 ml) y se enfría a 0°C. Se añade en porciones durante 5 minutos el Oxone (21,9 g, 35,5 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 22 horas. Se filtra la mezcla. Se vierte el líquido filtrado sobre agua (200 ml). Se extrae la capa acuosa con diclorometano (5x50 ml). Se reúnen los extractos y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se agita el sólido en éter (30 ml), se filtra y se seca (alto vacío, 50°C), obteniéndose el ácido 2-cloro-5-metanosulfonyl-benzoico (1,96 g, 70%) en forma de sólido de color crema, M-H: 232,9.

Ejemplo C

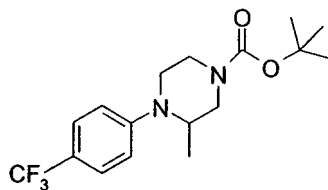
Ácido 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoico(a) *Ácido 2-amino-5-metanosulfonyl-benzoico*

Se calienta con agitación a 125-130°C durante 18 horas una mezcla de 4,26 mmoles ácido 2-cloro-5-metanosulfonyl-benzoico (ver ejemplo K, etapa 1), 0,39 mmoles de cobre en polvo y 10 ml hidróxido amónico del 25%. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra. Se lava el sólido con metanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se acidifica el residuo con HCl 1N hasta pH = 2. Se lava el sólido obtenido con agua y se seca (alto vacío, 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 214,1 (M-H, 100%).

(b) *Ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico*

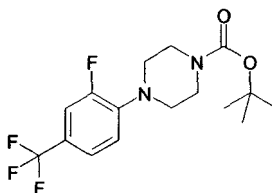
A una suspensión de 3,0 mmoles de ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico en una mezcla de 1,7 ml de ácido sulfúrico y 1,7 ml de agua se le añade por goteo una solución de 3,92 mmoles de nitrito sódico en 1,7 ml de agua de tal manera que la temperatura no supere los 3°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se añade por goteo a 0°C una solución de 3,0 mmoles de KI en 1,7 ml de agua. Se deja calentar la suspensión marrón a T.A. y se agita durante 30 minutos. Se destruye el exceso de yodo por adición de unas pocas gotas de una solución de hidrogenosulfito sódico. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca (alto vacío, 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM (m/e): 325,0 (M-H, 100%).

Ejemplo D

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

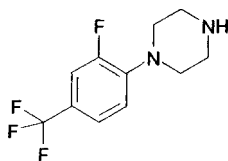
A una solución de 3-metil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,0 g, 5,3 mmoles) y de 1-bromo-4-trifluorometil-benceno (1,0 g, 4,4 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añade tert-butilato sódico (0,6 g, 6,2 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (31 mg, 89 mmoles) y un complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo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

Ejemplo E

4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se calienta a 80°C durante 16 h una mezcla de 5 g (20 mmoles) de 1-bromo-2-fluor-4-trifluorometil-benceno, 4,6 g (24,7 mmoles) de n-Boc-piperazina, 106 mg (0,1 mmoles) del complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo, 2,77 g (28,8 mmoles) de tert-butoxido sódico y 144 mg (0,4 mmoles) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo en 50 ml de tolueno. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se trata con 15 g de Isolute HM-N y se eliminan todos los compuestos volátiles con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano/EtOAc, obteniéndose después de concentrar por evaporación 4,54 g (63%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco amorfo; EM (m/e): 349,2 (MH⁺, 100%).

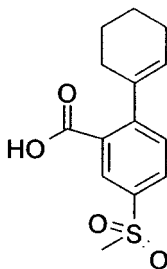
Ejemplo F

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

Se trata a 80°C durante 2 h una mezcla de 3,11 g (9 mmoles) de 4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en 20 ml de dioxano con 8,93 ml de HCl 4N en dioxano. Se concentra la mezcla y se trata con 20 ml de agua, 20 ml de Na₂CO₃ 2M y se extrae con 50 ml de EtOAc. Se lava la fase orgánica con 30 ml de solución saturada de NaCl. Se reúnen las fases acuosas y se extraen con 50 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ y se concentran por evaporación, obteniéndose 2,1 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales parduzcos; EM (m/e): 249,2 (MH⁺, 100%).

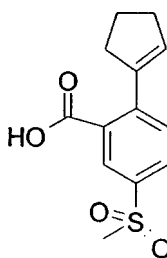
Procedimiento A: adición de Suzuki-Miyaura

Ejemplo G

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

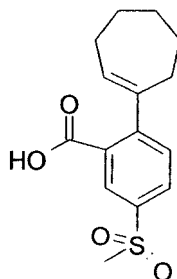
De modo similar al procedimiento descrito por Masuda y col. [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, Synthesis 2000, 778] se calienta a 80°C durante 5 h una mezcla agitada de 1 eq. de 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, 0,8 eq. de ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico, 2 eq. de una solución acuosa 3M de KOH y 0,03 eq. de PdCl₂(dppf)₂·CHCl₃ en dioxano (0,2 ml por mmol). A continuación se diluye la mezcla reaccionante con agua, se extrae con AcOEt, se acidifica la fase acuosa con H₂SO₄ 2N, se extrae con AcOEt y se reúnen los extractos orgánicos y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de heptano/AcOEt. De este modo se obtiene el compuesto epigrafiado; EM (ISN): 279,8 M-H⁻.

Ejemplo H

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

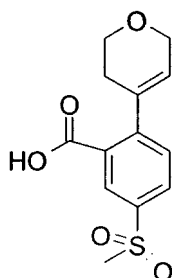
Aplicando el procedimiento A, se obtiene el ácido 2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico a partir del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico y del 2-ciclopent-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, Synthesis 2000, 778]. EM (ISN): 264,8 M-H⁻.

Ejemplo I

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

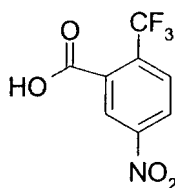
Aplicando el procedimiento A, se obtiene el ácido 2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico partiendo del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico y del 2-ciclohept-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, Synthesis 2000, 778]: EM (ISN): 292,9 M-H⁻.

Ejemplo J

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

Aplicando el procedimiento A, se obtiene el ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoico partiendo del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico y del 2-ciclohept-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, Synthesis 2000, 778]: EM (ISN): 280,8 M-H⁻.

Ejemplo K

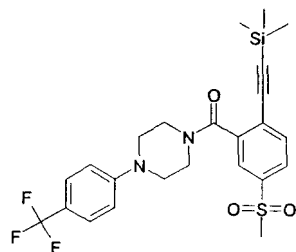
Ácido 5-nitro-2-trifluorometil-benzoico

Se obtiene el ácido 5-nitro-2-trifluorometil-benzoico a partir del ya conocido 2-metil-4-nitro-1-trifluorometil-benceno por oxidación con trióxido de cromo en una mezcla de ácido acético/agua/ácido sulfúrico con arreglo a un procedimiento descrito por Aeberli y col. [P. Aeberli, P. Eden, J.H. Gogerty, W.J. Houlihan, C. Penberthy, J. Med. Chem. 18, 177 (1975)]. Sólido incoloro, EM (ISN): 233,9 M-H⁻.

Ejemplo L

Procedimiento B: reacción de Sonogashira

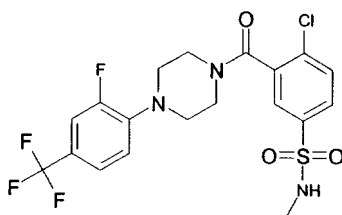
5 *(5-metanosulfonil-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*



20 Se calienta a 80°C durante 4 horas una mezcla de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 9 (100 mg, 0,186 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,0093 mmoles), CuI (1,8 mg, 0,0093 mmoles) y etiniltrimetilsilano (32 μ l, 0,223 mmoles) en trietilamina (0,4 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el aceite marrón en bruto a través de SiO₂ (heptano del 0% al 40% en AcOEt, 15 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (50 mg, 53%, espuma amarilla); M+H = 590,2.

Ejemplo M

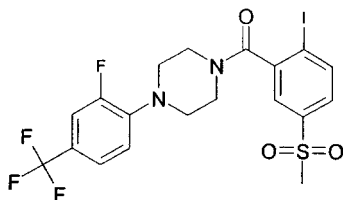
30 *4-cloro-N-metil-3-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida*



45 Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina y de ácido 2-cloro-5-(N-metilsulfamoil)benzoico (CAS = [68901-09-7]); M-H = 460,1.

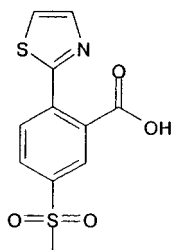
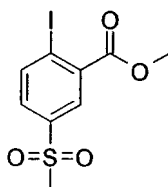
Ejemplo N

50 *[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona*



60 Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina (ejemplo F) y ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 556,9.

Ejemplo O

Ácido 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoico*(a) 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo*

Aplicando el procedimiento D se obtiene el 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo partiendo del ácido 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo C) y metanol. Rendimiento: 86%, sólido blanco, EM (m/e): 357,8 (M+NH4+, 100%).

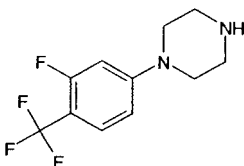
(b) 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoato de metilo

Aplicando el procedimiento I se obtiene el 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoato de metilo partiendo del 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo y del 2-tributylestannanil-tiazol (CAS: 121359-48-6). Aceite incoloro, rendimiento: 65%, EM (m/e): (MH+, 100%).

(c) Ácido 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoico

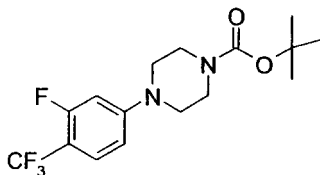
Se obtiene el ácido 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoico por saponificación del 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoato de metilo en presencia de hidróxido sódico (2N) en una mezcla de dioxano y etanol a 80°C durante 30 minutos. Sólido marrón, rendimiento: 50%, EM (m/e): 282,2 (M-H, 100%).

Ejemplo P

1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina

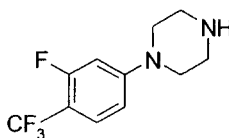
ES 2 322 651 T3

(a) 4-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



A una mezcla de tert-butoxido sódico (0,68 g, 6,9 mmoles), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmoles), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (149 mg, 0,49 mmoles), 1-piperazina-carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 5,9 mmoles) y 4-cloro-2-fluorbenzotrifluoruro (1 g, 4,94 mmoles) se le añade tolueno desgasificado (10 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice, eluyente: heptano del 0 al 10% en acetato de etilo durante 15 minutos, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,05 g, 61%) en forma de sólido blanco, EM (m/e): 349,2 (M+H, 100%).

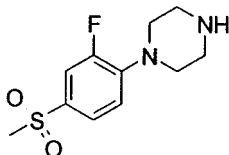
(b) 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina



Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo F partiendo del 4-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (98%, sólido marrón, EM (m/e): 249,2(M+H, 100%).

Ejemplo Q

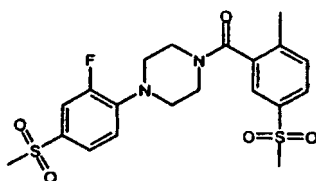
1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina



Este compuesto es un producto comercial.

Ejemplo R

[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

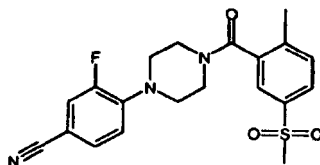


Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (producto comercial suministrado por Peakdale) y ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 567,0 (100%).

ES 2 322 651 T3

Ejemplo S

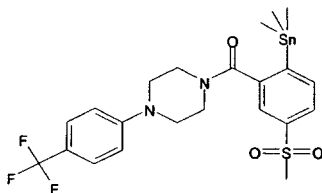
3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-il]-benzonitrilo



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 3-fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414, [182181-38-0]) y ácido 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo C); M+H = 514,0.

Ejemplo T

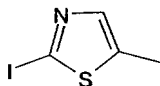
(5-metanosulfonyl-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



Se calienta a 100°C durante 1 hora una mezcla de (2-yodo-5-metanosulfonyl-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 9; 2,62 g, 4,87 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (248 mg, 0,21 mmoles), acetato de paladio (II) (77 mg, 0,34 mmoles) y hexametildiestannano (1,72 ml, 8,27 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y trietilamina (0,75 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (acetato de etilo/heptano de 0/98/2 a 18/80/2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (990 mg, 35%) en forma de sólido blanco mate.

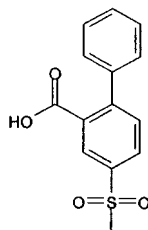
Ejemplo U

2-yodo-5-metil-tiazol



A una solución de diisopropilamina (6,78 ml, 21,7 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade por goteo una solución 2 M de cloruro de butil-magnesio en tetrahidrofurano (9,83 ml, 19,7 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añade el 5-metiltiazol (1,00 g, 10,1 mmoles) y se prosigue la agitación durante una hora más, después de lo cual se añade por goteo una solución de yodo (6,53 g, 25,7 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agita durante 1 hora más, se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa de tiosulfato sódico (del 20%, 100 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (acetato de etilo/heptano 1/1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,95 g, 86%) en forma de aceite marrón.

Ejemplo V

Ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico(a) *2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo*

Al ácido 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo C, 10,0 g, 30,7 mmoles) en 250 ml THF se le añade el CDI (5,50 g, 33,7 mmoles) y se calienta la mezcla a 70°C durante 1 h. A continuación se añade metanol (12,4 ml, 307 mmoles) y se calienta la mezcla a 70°C durante 1 h más. Seguidamente se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (acetato de etilo/diclorometano 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,95 g, 86%) en forma de sólido blanco cristalino.

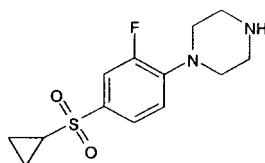
(b) *4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxilato de metilo*

Se calienta a 90°C durante 16 horas una mezcla de 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo (1,20 g, 3,53 mmoles), fenil-tri-n-butyl-estaño (1,27 ml, 3,88 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (226 mg, 0,25 mmoles), trifenilarisina (108 mg, 0,35 mmoles) e yoduro de cobre (309 mg, 1,62 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (gradiente de acetato de etilo/heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,02 g, 99%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ISP): 291,0 MH⁺.

(c) *Ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico*

Al 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,44 mmoles) en 5 ml THF se le añade una solución acuosa 5 M de NaOH (7,58 ml, 37,9 mmoles) y se calienta la mezcla a 60°C durante 16 h. A continuación se enfría la mezcla a T.A., se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se concentra por evaporación con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (903 mg, 95%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ISN): 275,1 M-H⁻.

Ejemplo W

1-(4-ciclopropanosulfonyl-2-fluor-fenil)-piperazina(a) *Ácido 3,4-difluor-bencenosulfínico*

Al sulfito sódico (22,2 g, 176 mmoles) en 80 ml de agua se le añade por goteo a T.A. durante 20 min una solución de cloruro de 3,4-difluor-bencenosulfonilo (5,00 g, 23,5 mmoles) en 40 ml dioxano. Seguidamente se añade por goteo una solución acuosa 1 M de NaOH (40 ml) hasta que la mezcla reaccionante alcance un pH de 14 y entonces se mantiene la mezcla en agitación a T.A. durante otras 16 h. A continuación se enfría la mezcla a 0°C y se le añade H₂SO₄ concentrado hasta que la mezcla reaccionante alcance un pH de 1. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl y después se secan con Na₂SO₄. Se concentran por evaporación con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,21 g, 97%) en forma de sólido blanco cristalino.

EM (ISN): 177,1 M-H⁻.

ES 2 322 651 T3

(b) 4-(3-cloro-propano-1-sulfonyl)-1,2-difluor-benceno

Al ácido 3,4-difluor-bencenosulfínico (500 mg, 2,81 mmoles) y trietilamina (0,43 ml, 3,10 mmoles) en 10 ml de DMF se le añade el 1-cloro-3-yodopropano (1,43 g, 7,00 mmoles) y se calienta la mezcla a 65°C durante 3 h. Seguidamente se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (acetato de etilo/heptano 1:50), obteniéndose el compuesto epigrafiado (300 mg, 42%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate.

EM (ISP): 257,2 {Cl³⁷}MH⁺, 255,1 {Cl³⁵}MH⁺.

(c) 4-ciclopropanosulfonyl-1,2-difluor-benceno

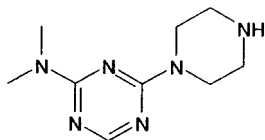
Al 4-(3-cloro-propano-1-sulfonyl)-1,2-difluor-benceno (300 mg, 1,18 mmoles) en 10 ml de THF se le añade por goteo a -78°C una solución 0,9 M de bis(trimetilsilil)amida potásica en THF (3,65 ml, 3,32 mmoles). Después se deja calentar la mezcla reaccionante a T.A. y se prosigue la agitación durante 30 min más a T.A. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa 1 M de HCl (2 ml) y agua (10 ml) y después se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (acetato de etilo/heptano 1:10), obteniéndose el compuesto epigrafiado (90 mg, 37%) en forma de sólido amorfo de color blanco mate. EM (ISP): 219,2 MH⁺.

(d) 1-(4-ciclopropanosulfonyl-2-fluor-fenil)-piperazina

Al 4-ciclopropanosulfonyl-1,2-difluor-benceno (40 mg, 0,18 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilacetamida se le añade la piperazina (47 mg, 0,55 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 90 min. A continuación se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (27 mg, 52%) en forma de sólido marrón. EM (ISP): 285,0 MH⁺.

Ejemplo X

Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina



(a) 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se enfría una solución de 11 mmoles de la 2,4-diclorotriazina (WO 02/083654) en 20 ml de acetonitrilo y se trata con 11 mmoles de trietilamina y 11 mmoles de N-BOC-piperazina. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas a 0°C, seguidamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 100 ml de salmuera y se extrae con acetato de etilo obteniéndose el producto en bruto que se purifica por trituración en acetato de etilo.

EM (m/e): 300,3 (MH⁺, 100%).

(b) 4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de 2 mmoles de 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en 15 ml de dimetilamina 2M en metanol. Se concentra y se purifica por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo/ciclohexano 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 309,1 (MH⁺, 100%).

(c) Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)amina

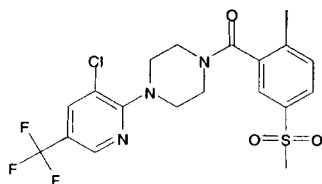
Se enfría una solución de 1 mmol de 4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en 10 ml de diclorometano y se trata con 14 mmoles de ácido trifluoracético. Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 30 min. Se enfría y se añaden 50 ml de una solución acuosa 2M de hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillento.

EM (m/e): 267,0 (M+CH₃COO⁺, 100%).

ES 2 322 651 T3

Ejemplo Y

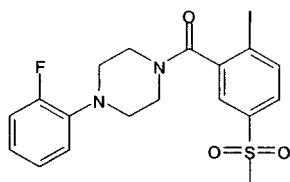
[4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazina ([132834-59-4]) y de ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 574.

Ejemplo Z

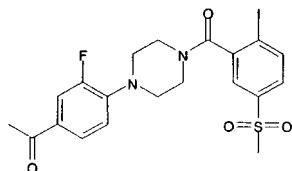
[4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(2-fluorfenil)piperazina ([1011-15-0]) y de ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 489.

Ejemplo AA

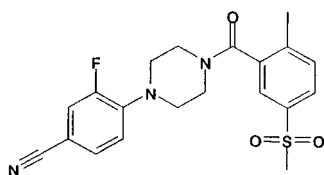
1-[3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona [189763-57-3] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 531.

Ejemplo AB

3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

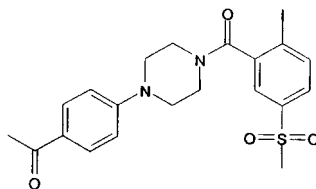


Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 3-fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo [182181-38-0] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 514.

ES 2 322 651 T3

Ejemplo AC

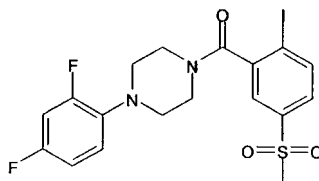
1-[4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(4-piperazin-1-il-fenil)-etanona [51639-48-6] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); $M+H = 513$.

Ejemplo AD

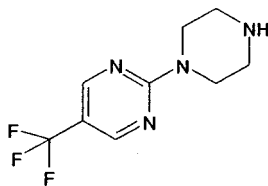
[4-(2,4-difluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(2,4-difluor-fenil)-piperazina [115761-79-0] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); $M+H = 507$.

Ejemplo AE

2-piperazin-1-il-5-trifluormetil-pirimidina



(a) *2-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-trifluormetil-pirimidina*

A una solución de cloruro de (3-dimetilamino-2-trifluormetil-alilideno)-dimetil-amonio ([176214-18-9], 0,60 g) en acetonitrilo (10 ml) se le añade el clorhidrato de 4-bencil-piperazina-1-carboxamida ([7773-69-5], 0,66 g) y la trietilamina (0,87 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 3 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (0,79 g). EM (m/e): 323,4 ($M+H^+$).

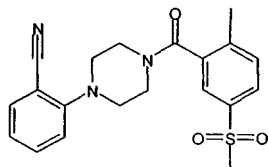
(b) *2-piperazin-1-il-5-trifluormetil-pirimidina*

A una solución de 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-trifluormetil-pirimidina (0,63 g) en metanol se le añade paladio sobre carbón (Degussa E101N; 5%) y se calienta la mezcla reaccionante a 60°C en atmósfera de hidrógeno. A continuación se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (0,41 g). EM (m/e): 233,1 ($M+H^+$).

ES 2 322 651 T3

Ejemplo AF

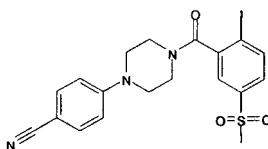
2-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 2-piperazin-1-il-benzonitrilo [111373-03-6] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 496.

Ejemplo AG

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



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-piperazin-1-il-benzonitrilo [68104-63-2] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 496.

Ejemplo 1

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

Compuesto conocido, número CAS: [313377-35-4]

Procedimiento C

Ejemplo 2

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

Se trata una solución de cloruro de 2-fluor-5-nitro-benzoílo (CAS: 7304-32-7; Feng, Y.; Burgess, K.; Chem. Europ. J.; EN; 5; 11; 1999; 3261 - 3272) (0,054 g, 0,261 mmoles) en dioxano (1 ml) con trietilamina (0,073 ml, 0,522 mmoles) y después con una solución de 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (CAS: 189763-57-3; WO9714690) (58 mg, 0,261 mmoles) en dioxano (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se elimina el disolvente con vacío. Se recoge en agua el aceite en bruto. Se extrae la capa acuosa 3 veces con CH₂Cl₂. Se reúnen los extractos y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica la goma en bruto a través de SiO₂ (heptano del 0% al 20% en AcOEt, 10 minutos, después al 20%, 5 minutos), obteniéndose la 1-{3-fluor-4-[4-(2-fluor-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona (69 mg, 68%) en forma de sólido ligeramente amarillo (M+H+: 390,2).

Procedimiento D

Ejemplo 3

3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo

A una solución del ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico (200 mg, 0,885 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade por goteo el 1,1'-carbonildiimidazol (148 mg, 0,885 mmoles). Cuando ha cesado el desprendimiento de CO₂ se calienta la mezcla a 50°C durante 15 minutos. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se añade en porciones la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (198 mg, 0,885 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se

ES 2 322 651 T3

elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución dos veces con agua, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el aceite en bruto a través de SiO_2 (heptano del 0% al 30% en AcOEt (10 minutos)), obteniéndose 3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromobenzonitrilo (185 mg, 49%) en forma de sólido blanco (M^+ 430,3).

Ejemplo 4

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento C descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del cloruro de 2-bromo-5-nitro-benzoílo (CAS: 80887-01-0; Grohmann, Chem. Ber. 24; 1891; 3814) (rendimiento: 81%, sólido amarillo, M^+ : 450,0).

Ejemplo 5

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento D descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B), (72%, sólido blanco, $M+H^+$: 439,1).

Ejemplo 6

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento D descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-sulfamoil-benzoico (CAS: 97-04-1; Basu, D.-G.; J. Indian Chem. Soc.; 16; 1939; 100, 106) (42%, sólido blanco, $M-H$: 438,1).

Ejemplo 7

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento D descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico (CAS: 68901-09-7; BE 620741) (69%, espuma ligeramente amarilla, $M-H$: 452,1)

Ejemplo 8

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento D descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-nitro-benzoico (CAS: 2516-96-3); EM (ISP): 406,2 MH^+ .

Procedimiento E

Ejemplo 9

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

A una solución del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C, 3,0 g, 9,2 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) se le añaden sucesivamente el TBTU (3,8 g, 11,5 mmoles), la N-etildiisopropilamina (8,0 ml, 46,0 mmoles) y la 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7], 2,5 g, 11,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante dos horas, después se concentra en vacío y se purifica por cromatografía de columna (SiO_2 , 50 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ = de 100/0/0 a 95/4,5/0,5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma de color marrón pálido; EM (m/e): 539,1 ($M+H^+$).

TBTU = tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

ES 2 322 651 T3

Ejemplo 10

(2-cloro-5-metanosulfonyl-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7] y del ácido 2-cloro-5-(metilsulfonyl)-benzoico (CAS: 89938-62-5); EM (m/e): 464,3 (M+NH₄⁺).

10 Ejemplo 11

1-[4-[4-(2-cloro-5-tetrazol-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-tetrazol-1-il-benzoico (CAS: 190270-10-1; producto comercial) (50%, sólido blanco, M+H: 429,2).

Ejemplo 12

20 *1-[4-[4-(2,6-dicloro-3-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona*

- Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del ácido 2,6-dicloro-3-nitro-benzoico (CAS: 55775-97-8; producto comercial) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: sólido incoloro, p.f.: 209-211°C, EM (ISP): 440,1 MH⁺.

Ejemplo 82

30 *2-fluor-4-[4-(5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo*

- Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del 2-fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo [204192-45-0] y del ácido 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo O). EM (ISP): 471,0 MH⁺.

Ejemplo 83

40 *4-[4-(5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo*

- Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del 4-piperazin-1-il-benzonitrilo [68104-63-2] y del ácido 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo O). EM (ISP): 453,5 MH⁺.

45 Ejemplo 84

3-fluor-4-[4-(5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del 3-fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo [182181-38-0] y del ácido 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo O). EM (ISP): 471,4 MH⁺.

55 Ejemplo 85

1-[3-fluor-4-[4-(5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona [189763-57-3] y del ácido 5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo O). EM (ISP): 488,5 MH⁺.

65

Ejemplo 86

[4-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina (ejemplo P) y del ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo O). EM (ISP): 514,5 MH⁺.

10 Ejemplo 87

[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina (ejemplo F) y del ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo O). EM (ISP): 514,3 MH⁺.

Ejemplo 88

20 *[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona*

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (ejemplo Q) y del ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo O). EM (ISP): 524,3 MH⁺.

Ejemplo 98

30 *(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona*

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la fenil-piperazina [189457-54-3] y ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 421,3 MH⁺.

35 Ejemplo 99

[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la '1-(4-hidroxifenil)-piperazina [56621-48-8] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 437,4 MH⁺.

45 Ejemplo 100

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la '1-(4-metoxifenil)-piperazina [38212-30-5] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 451,1 MH⁺.

Ejemplo 101

55 *(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona*

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 2-piperazin-1-il-4-trifluormetil-pirimidina [179756-91-3] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 491,1 MH⁺.

Ejemplo 102

65 *[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona*

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluor-fenil)-piperazina (ejemplo W) y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 543,3 MH⁺.

ES 2 322 651 T3

Ejemplo 103

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina [187669-62-1] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 505,4 MH⁺.

10 Ejemplo 104

[4-(4-dimetilamino-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la dimetil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina [91703-23-0] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 464,3 MH⁺.

Ejemplo 105

- 20 *[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona*

- Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (ejemplo X) y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 467,4 MH⁺.

25

Ejemplo 106

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 2-metoxi-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina [59215-45-1] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 454,5 MH⁺.

35 Ejemplo 108

[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo F) y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo F). EM (ISP): 556,9 MH⁺.

45 Ejemplo 134

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

- Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 2-piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (ejemplo AE) y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 431,1 MH⁺.

50

Procedimiento F

55 Ejemplo 13

rac-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 60 A una solución del *rac*-3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo D, 95 mg, 0,27 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (1 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado este tiempo se concentra mezcla reaccionante con vacío y se disuelve el residuo en dimetilformamida (3 ml). A esta solución se le añade el ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C, 81 mg, 0,25 mmoles), la *N*-etil-diisopropilamina (0,29 ml, 1,7 mmoles) y el TBTU (99 mg, 0,3 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, 20 g, heptano/EtOAc 0-100%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (135 mg); EM (m/e): 553,1 (M+H⁺).

65

TBTU = tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

Procedimiento G: adición de Suzuki

Ejemplo 17

5 *(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

A una solución de la (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 13; 70 mg, 0,130 mmoles) en dioxano (2 ml) se le añade el ácido fenilborónico (31 mg, 0,260 mmoles) y seguidamente el carbonato de cesio (85 mg) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0). A continuación se agita la mezcla reaccionante durante 24 horas a 100°C. Después se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa (MeCN, H₂O + 0,005 N HCOOH).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 9) y ácido borónico o sus ésteres, que abarcan los ejemplos 17-27, 38-42, 45-55, 65 y 107 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-{4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona y trimetilboroxina (ejemplo 14) o ácido fenilborónico (ejemplo 15) (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo N) y de ácidos borónicos (ejemplos 62-64).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo Y) y de ácidos borónicos o sus ésteres y abarcan los ejemplos 108-116 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo Z) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 117-121 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-{3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona (ejemplo AA) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 122-124 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo del 3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AB) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 125 y 126 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-{4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona (ejemplo AC) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan el ejemplo 127 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(2,4-difluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo AD) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 128-133 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo del 2-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AF) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 135-138 (tabla 2).

Procedimiento H: variante Leadbeater Suzuki

Ejemplo 29

1-{3-fluor-4-[4-(4'-metil-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona

De modo similar al procedimiento descrito por Leadbeater y col. [N.E. Leadbeater, M. Marco, Org. Lett. 4, 2973 (2002)] se calienta en un tubo cerrado a 150°C por irradiación en un horno microondas durante 1 minutos una mezcla agitada de 1 eq. de la 1-{4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona (ejemplo 4), 1,05 eq. de ácido 4-metilfenilborónico, 1 eq. de bromuro de tetrabutilamonio, 2,5 eq. de carbonato sódico y 0,01 eq. de Pd(OAc)₂ en agua (20 ml por mmol). A continuación se diluye la mezcla reaccionante con agua, se extrae con AcOEt, se reúnen los extractos orgánicos y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa a través de una columna YMC Combiprep ODS-AQ empleando como eluyente un gradiente de acetonitrilo/agua + 0,1% ácido fórmico, de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado (tabla 2).

ES 2 322 651 T3

Con arreglo al anterior procedimiento H, descrito para la síntesis del ejemplo 29, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-{4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona y de ácidos borónicos (ejemplos 29-32).

5 Procedimiento I: adición de Stille

Ejemplo 44

10 (2-isopropenil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Se calienta a 90°C durante 75 minutos una mezcla de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 9; 100 mg, 0,186 mmoles), tributil-isopropenil-estannano (CAS: 100073-15-2; 74 mg, 0,223 mmoles), el complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (15,4 mg, 0,0149 mmoles), 15 trifenilarsina (27 mg, 0,0856 mmoles), yoduro de cobre (3,2 mg, 0,0167 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se evapora la DMF aplicando un alto vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se añaden 4 ml de una solución de fluoruro potásico al 30%. Se agita la mezcla durante 30 minutos. A continuación se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se cromatografía el residuo resultante a través 20 de SiO₂ (heptano del 0% al 30% en EtOAc durante 15 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (59 mg, 70%, en forma de sólido amarillo).

Con arreglo al anterior procedimiento I, descrito para la síntesis del ejemplo 44, se sintetizan otros derivados partiendo de la (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y de estannanos 25 (ejemplos 28, 34-37, 57-60).

Con arreglo al anterior procedimiento I, descrito para la síntesis del ejemplo 44, se sintetiza el compuesto del ejemplo 16 partiendo de la 1-{4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona.

30 Procedimiento J

Ejemplo 33

35 (2-etinil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una solución de la (5-metanosulfonil-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo L (45 mg, 0,0885 mmoles) en metanol (0,5 ml) se le añade el K₂CO₃ (4 mg, 0,0289 mmoles). Se agita la mezcla a T.A. durante 1 hora. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo a través de SiO₂, eluyente: 40 heptano del 0% al 40% en AcOEt (10 minutos), después al 40% (5 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (16 mg, 42%, espuma amarilla), M+H = 437,1.

45 Procedimiento K: Hidrogenación

Ejemplo 56

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

A una solución de la (2-isopropenil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, (ejemplo 44, 20 mg, 0,0442 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) se le añade Pd al 10% sobre C (1 mg). Se hidrogena la mezcla a T.A. durante 1 hora. A continuación se añade Pd al 10% sobre C (10 mg) y acetato de etilo (5 ml) y se hidrogena la mezcla a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Se diluye la mezcla con MeCl₂, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica la mezcla en bruto a través de SiO₂, eluyente: heptano del 0% al 40% en AcOEt (20 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (14 mg, 70%, sólido amarillo); 55 M+H = 455,2.

60 Procedimiento L: Hidrogenación

Ejemplo 67

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

Se acidifica una suspensión de la [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 60 (30 mg, 0,0607 mmoles) en metanol (1,5 ml) hasta pH = 1 con una solución de HCl en éter. Se concentra la mezcla a sequedad y se recoge el residuo en metanol (5 ml). A continuación se añade Pd al 10% sobre C (15 mg) y se hidrogena la mezcla a la temperatura de reflujo durante 20 horas. Se diluye la mezcla con

ES 2 322 651 T3

MeOH, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica la mezcla resultante a través de SiO₂, eluyente: heptano del 0% al 70% en EtOAc (20 minutos), después al 70% (10 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 mg, sólido blanco; M+H = 497,2).

- 5 Con arreglo al anterior procedimiento L, descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 67, se sintetiza el compuesto del ejemplo 92 partiendo del compuesto del ejemplo 89.

Con arreglo al anterior procedimiento L, descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 67, se obtiene el compuesto del ejemplo 93 partiendo del compuesto del ejemplo 91.

Procedimiento M: ciclopropanación, reacción de Corey

Ejemplo 61

[5-metanosulfonyl-2-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una suspensión del yoduro de trimetilsulfoxonio (21,9 mg, 0,1 mmoles) en DMSO seco (300 μ l) se le añade en porciones el tert-butoxido potásico (11,3 mg, 0,101 mmoles). Se prepara por separado una solución de la (2-isopropenil-5-metanosulfonyl-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 44 (20 mg, 0,0442 mmoles) en THF seco (200 μ l) y seguidamente se añade por goteo a temperatura ambiente sobre la suspensión anterior. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 60°C durante 20 horas. A continuación se enfría a T.A. y se le añade lentamente una solución del yoduro de trimetilsulfoxonio (21,9 mg, 0,1 mmoles) y tert-butoxido potásico (11,3 mg, 0,101 mmoles) en DMSO seco (300 μ l). Se añade agua y se extrae la solución 2 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 veces), se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂, eluyente: heptano/EtOAc, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,2 mg, 20%, sólido blanco; M+H = 467,2).

Procedimiento N: trifluorometilación

Ejemplo 66

5-metanosulfonyl-2-trifluorometil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

En un tubo sellado se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 17 horas una mezcla de la (2-yodo-5-metanosulfonyl-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 9, (50 mg, 0,0929 mmoles), (trifluorometil)trimetilsilano (27 μ l, 0,186 mmoles), fluoruro potásico (7,5 mg, 0,13 mmoles), yoduro de cobre (28 mg, 0,149 mmoles) y 1-metil-2-pirrolidona (0,25 ml) en N,N-dimetilformamida (0,25 ml). Se añade agua a esta solución y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad.

Este aceite se purifica a través de SiO₂, eluyente: heptano del 0% al 100% en EtOAc (10 minutos) para obtener el compuesto epigrafiado (40 mg, rendimiento: 90%, espuma marrón, M+H = 481,1).

Ejemplo 43

2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-nitro-benzoato de metilo

Aplicando el procedimiento D se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción del 4-nitroftalato de metilo [90072-77-8] con la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (p.f.: 189-191°C, EM (ISP): 429,4 M+H⁺).

Ejemplo 68

1-{4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonyl-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona

Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-{4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonyl-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona del ácido 2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonyl-benzoico (ejemplo G) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: goma ligeramente amarilla, EM (ISP): 485,3 MH⁺.

ES 2 322 651 T3

Ejemplo 70

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

- 5 Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-{3-fluor-4-[4-(5-nitro-2-trifluormetil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona partiendo del ácido 5-nitro-2-trifluormetil-benzoico (ejemplo K) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: sólido incoloro, EM (ISP): 440,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 77

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

- 15 Aplicando el procedimiento E se obtiene la (2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo del ácido 2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo G) de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina: sólido incoloro, EM (ISP): 493,2 (M+H⁺).

Ejemplo 71

- 20 *1-(4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona*

- 25 Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-{4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona partiendo del ácido 2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo H) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: espuma incolora, EM (ISP): 471,4 (M+H⁺).

Ejemplo 74

- 30 *(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

- 35 Aplicando el procedimiento E se obtiene la (2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo del ácido 2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo H) y de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina: espuma incolora, EM (ISP): 479,5 (M+H⁺).

Ejemplo 72

- 40 *1-(4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona*

- 45 Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-(4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil)-etanona partiendo del ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo J) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: cristales ligeramente amarillos, EM (ISP): 487,4 (M+H⁺).

Ejemplo 75

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

- 50 Aplicando el procedimiento E se obtiene la (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo del ácido 2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo I) y de la 1-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina: cristales incoloros, EM (ISP): 507,5 (M+H⁺).

55 Ejemplo 73

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

- 60 Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-{4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona partiendo del ácido 2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: espuma incolora, EM (ISP): 499,4 (M+H⁺).

65

ES 2 322 651 T3

Ejemplo 69

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

- 5 Aplicando el procedimiento K y utilizando metanol como disolvente en lugar de acetato de etilo se obtiene la (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la 1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona (ejemplo 68): sólido incoloro, EM (ISP): 474,0 MH⁺.

10

Ejemplo 78

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

- 15 Aplicando el procedimiento K y empleando metanol como disolvente en lugar de acetato de etilo se obtiene la (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 77): sólido incoloro, EM (ISP): 495,9 MH⁺, 537,0 (M+H+MeCN)⁺.

20

Procedimiento O

Ejemplo 76

- 25 *Metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico*

A una solución de la 4-cloro-N-metil-3-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida (ejemplo M; 30 mg, 0,065 mmoles) en dioxano (2 ml) se le añade el ácido fenilborónico (12 mg, 0,098 mmoles) y después el fluoruro potásico (12 mg) y el bis(tri-t-butilfosfina)-paladio. A continuación se agita la mezcla reaccionante durante 19 horas a 90°C. Pasado este tiempo se vuelven a añadir (cada 24 horas) las mismas cantidades del ácido fenilborónico, de fluoruro potásico y de bis(tri-t-butilfosfina)-paladio. Pasados 3 días se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (MeCN, H₂O + 0,005 N HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,4 mg). (M+H⁺: 504,4).

35

Procedimiento P

Ejemplo 79

- 40 *(2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Se hidrogena a 50°C durante 18 h la (2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 74) en MeOH en presencia de Pd al 10% sobre C con una presión de 50 bar de hidrógeno. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna C-18 con un gradiente H₂O/MeCN, obteniéndose la (2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en un rendimiento del 94% en forma de espuma incolora (M+H⁺: 481,5).

Procedimiento Q

50

Ejemplo 80

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

- 55 Se hidrogena a 100°C durante 18 h la 1-(4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona (ejemplo 72) en EtOH en presencia de níquel Raney con una presión de hidrógeno de 100 bar. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna C-18 con un gradiente H₂O/MeCN, obteniéndose la [4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-metanona en un rendimiento del 41% en forma de cristales incoloros (M+H⁺: 475,5).

65

ES 2 322 651 T3

Procedimiento R

Ejemplo 81

5 *(2-cicloheptil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Se hidrogena a 100°C durante 18 h la (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 75) en MeOH en presencia de Pd al 10% sobre C y con una presión de hidrógeno de 100 bar. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna C-18 con un gradiente H₂O/MeCN, obteniéndose la (2-cicloheptil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en un rendimiento del 73% en forma de goma incolora (M+H⁺: 509,6).

Procedimiento S

15 Ejemplo 89

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

20 Aplicando el procedimiento I se obtiene la [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la [4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo R) y del tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano (CAS: 535924-69-7). Rendimiento: 42%, espuma ligeramente amarilla (M+NH₄⁺: 540,3).

25 Ejemplo 90

4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-benzonitrilo

30 Aplicando el procedimiento I se obtiene el 4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-benzonitrilo partiendo del 3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo S) y del tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano (CAS: 535924-69-7). Rendimiento: 36%, espuma blanca (M+H⁺: 470,1).

35 Ejemplo 91

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

40 Aplicando el procedimiento I se obtiene la [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la [4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo N) y del tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano (CAS: 535924-69-7). Rendimiento: 40%, espuma blanca (M+H⁺: 513,2).

45 Procedimiento T

Ejemplo 94

50 *[5-metanosulfonil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona*

Se calienta a 100°C durante 1 hora una mezcla de la (5-metanosulfonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T, 100 mg, 0,17 mmoles), 2-yodo-4-metil-tiazol (CAS: 34203-25-3; 43 mg, 0,19 mmoles), bis(dibencilidenoacetona)paladio (8 mg, 0,01 mmoles), trifenilarsina (25 mg, 0,08 mmoles) e yoduro de cobre (3 mg, 0,02 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (metanol del 0% al 0,5% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (22 mg, 25%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 510,5 MH⁺.

60 Ejemplo 95

[5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

65 Aplicando el procedimiento T se obtiene la [5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (5-metanosulfonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T) y del 2-yodo-5-metil-tiazol (ejemplo U): sólido blanco mate, EM (ISP): 510,3 (M+H⁺).

ES 2 322 651 T3

Ejemplo 96

[5-metanosulfonil-2-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 5 Aplicando el procedimiento T se obtiene la [5-metanosulfonil-2-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (5-metanosulfonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T) y de la 4-bromo-2-metil-piridina (CAS: 22282-99-1): sólido blanco mate, EM (ISP): 504,0 (M+H⁺).

10

Ejemplo 97

[5-metanosulfonil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 15 Aplicando el procedimiento T se obtiene la [5-metanosulfonil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (5-metanosulfonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T) y del 4-yodo-1-metil-1H-imidazol (CAS: 71759-87-0): sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): 493,3 (M+H⁺).

20

Procedimiento U

Ejemplo 139

- 25 *4-{4-[2-((E)-2-ciano-vinil)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo*

Se mantiene a 80°C en atmósfera de argón durante 2 horas una mezcla de 0,5 mmoles del 4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AG), 6,3 mmoles de acrilonitrilo, 9,0 mmoles de trietilamina y 0,2 mmoles de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) en 10 ml de dimetilformamida. Se concentra la mezcla reaccionante. Por cromatografía (SiO₂; ciclohexano/acetato de etilo 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (105 mg). (M+H⁺: 421,2).

30

Ejemplo 140

35

(E)-3-{2-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-metanosulfonil-fenil}-acrilato de metilo

Se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 139 partiendo del 4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AG) y de acrilato de metilo. Por cromatografía (SiO₂; ciclohexano/acetato de etilo 3:7) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. (M+H⁺: 454,3).

40

45

(Tabla pasa a página siguiente)

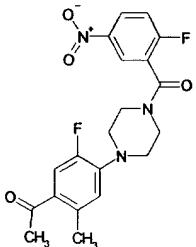
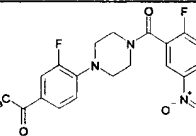
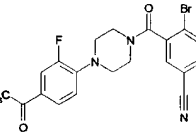
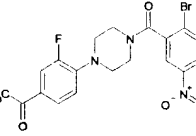
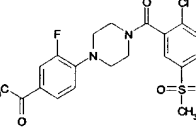
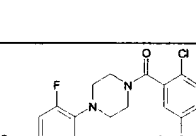
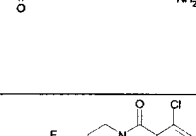
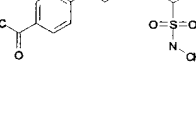
50

55

60

65

TABLA I

	Estructura	PM	M+H⁺	Nombre sistemático	Proceso
1		403,383	NA	1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina	conocido
2		389,3	390,2	1-{3-fluor-4-[4-(2-fluor-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	C
3		430,274	430,3	3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo	D
4		450,261	450,0	1-{4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	C
5		438,904	439,1	1-{4-[4-(2-cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	D
6		439,893	438,1	3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-bencenosulfonamida	D
7		453,92	452,1	3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	D
8		405,811	406,2	1-{4-[4-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	D

ES 2 322 651 T3

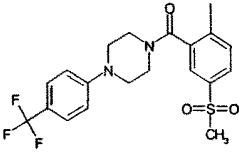
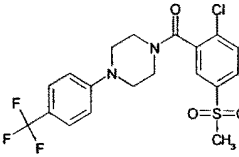
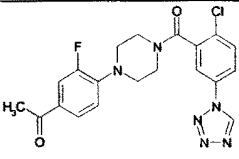
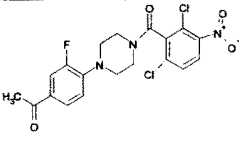
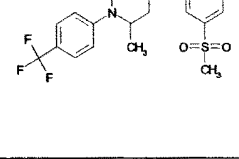
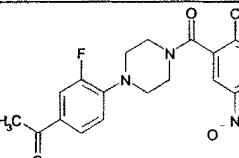
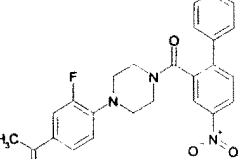
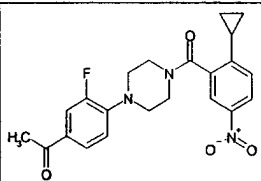
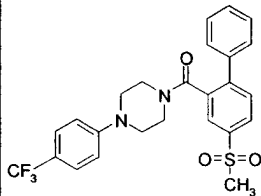
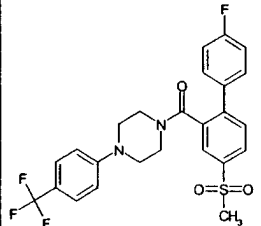
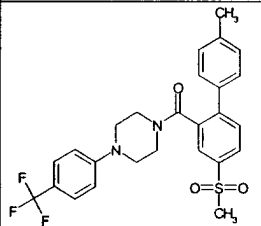
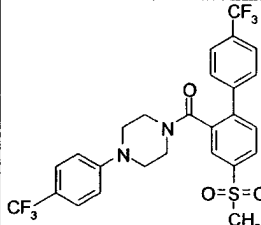
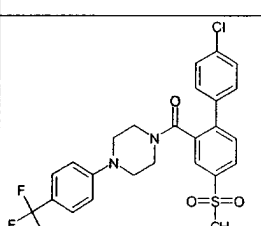
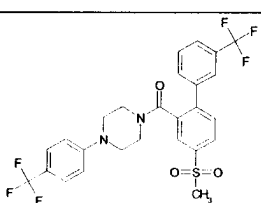
9		538,322	539,1	(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorme-til-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
10		446,875	464,3 (+NH ₄ ⁺)	(2-cloro-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorme-til-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
11		428,852	429,11	1-{4-[4-(2-cloro-5-tetra-zol-1-il-benzoil)-piperaza-zin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	E
12		440,256	440,1	1-{4-[4-(2,6-dicloro-3-ni-tro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	E
13		552,348	553,1	(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[3-metil-4-(4-tri-fluormetil-fenil)-piperaza-zin-1-il]-metanona	F

TABLA 2

	Estructura	PM	M+H ⁺	Nombre	Proceso
14		385,4	386,1	1-{3-fluor-4-[4-(2-metil-5-nitro-benzoil)-piperaza-zin-1-il]-fenil}-etanona	G
15		447,5	448,3	1-{3-fluor-4-[4-(4-nitro-bifenil-2-carbonil)-pipe-razin-1-il]-fenil}-etanona	G

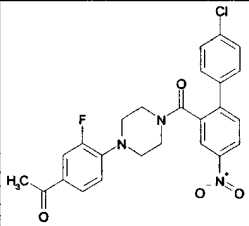
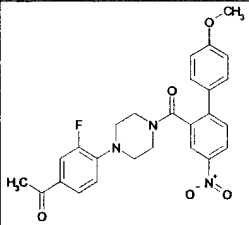
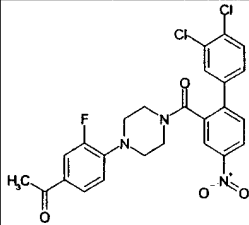
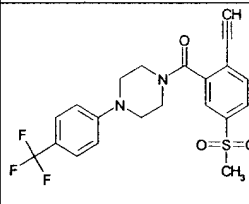
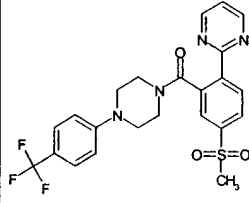
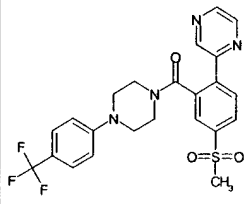
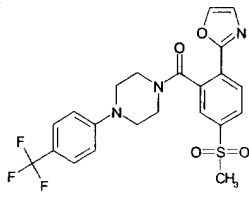
ES 2 322 651 T3

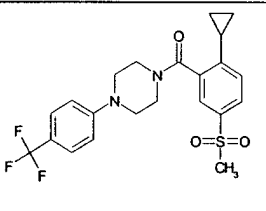
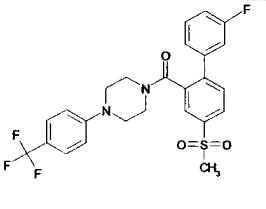
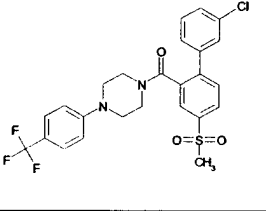
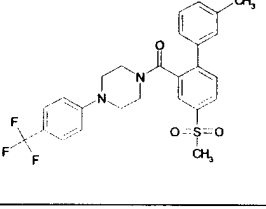
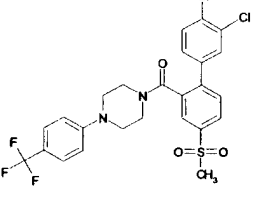
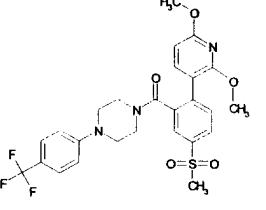
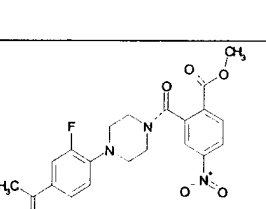
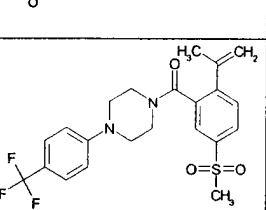
16		411,4	412,2	1-{4-[4-(2-ciclopropil-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	I
17		488,5	489,2	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
18		506,5	524,3 (+NH ₄ ⁺)	(4'-fluor-4-metanosulfo-nil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
19		502,6	503,1	(4-metanosulfonil-4'-metil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
20		556,5	557,0	(4-metanosulfonil-4'-trifluormetil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
21		523,0	523,2	(4'-cloro-4-metanosulfo-nil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
22		556,5	557,1	(4-metanosulfonil-3'-trifluormetil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G

ES 2 322 651 T3

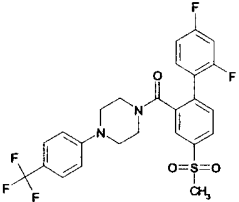
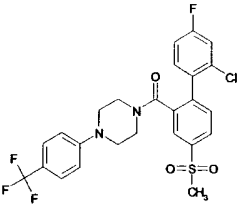
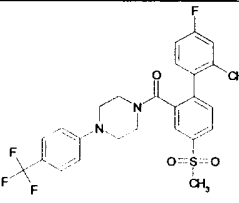
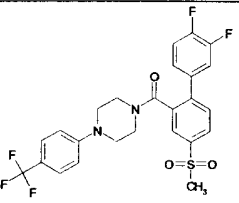
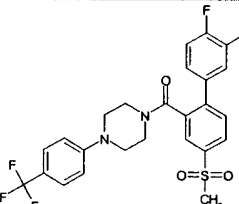
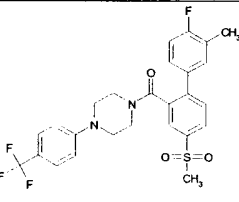
23		506,5	507,2	(2'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
24		523,0	523,2	(2'-cloro-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
25		518,6	519,2	(4-metanosulfonil-2'-metossi-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
26		557,4	557,0	(2',4'-dicloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
27		557,4	557,0	(3',5'-dicloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
28		489,5	490,1	(5-metanosulfonil-2-piridin-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
29		461,5	462,2	1-{3-fluor-4-[4-(4'-metil-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	H

ES 2 322 651 T3

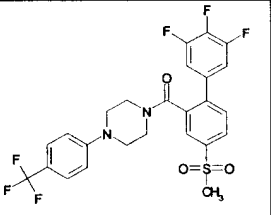
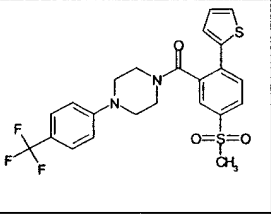
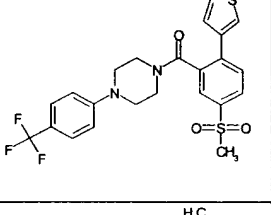
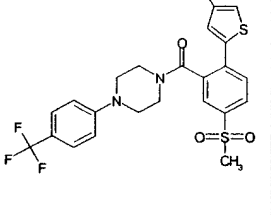
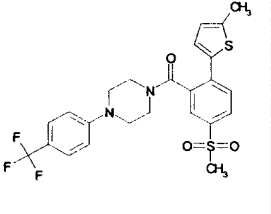
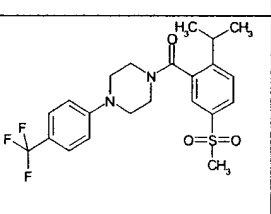
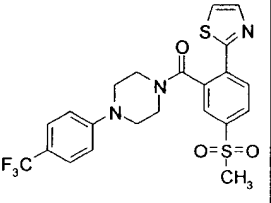
30		481,9	482,1	1-{4-[4-(4'-cloro-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	H
31		477,5	478,1	1-{3-fluor-4-[4-(4'-metoxi-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	H
32		516,4	516,1	1-{4-[4-(3',4'-dicloro-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	H
33		436,5	437,1	(2-etinil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	J
34		490,5	491,2	(5-metanosulfonil-2-pirimidin-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
35		490,5	491,2	(5-metanosulfonil-2-pirazin-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
36		479,5	480,1	(5-metanosulfonil-2-oxazol-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I

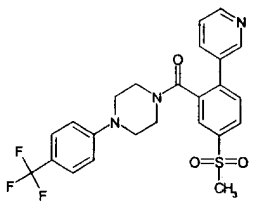
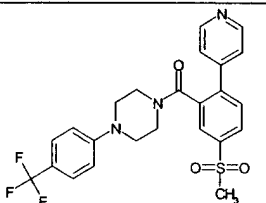
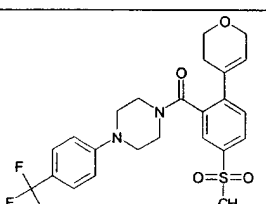
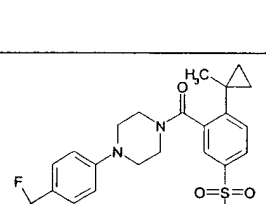
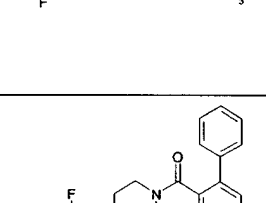
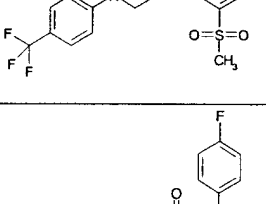
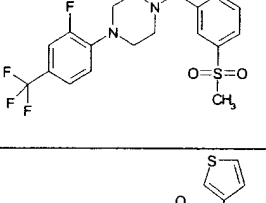
37		452,5	453,1	(2-ciclopropil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-tri-fluormetil-fenil)-piperaza-zin-1-il]-metanona	I
38		506,5	507,2	(3'-fluor-4-metanosulfo-nil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pi-perazin-1-il]-metanona	G
39		523,0	523,2	(3'-cloro-4-metanosulfo-nil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pipe-razin-1-il]-metanona	G
40		502,6	503,1	(4-metanosulfonil-3'-me-til-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pipe-razin-1-il]-metanona	G
41		557,4	557,0	(3',4'-dicloro-4-metano-sulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
42		549,6	550,3	[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5-metanosulfonil-fe-nil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-me-tanona	G
43		429,4	429,4	2-[4-(4-acetil-2-fluor-fe-nil)-piperazina-1-carbo-nil]-4-nitro-benzoato de metilo	D
44		452,5	453,1	(2-isopropenil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-tri-fluormetil-fenil)-piperaza-	I

ES 2 322 651 T3

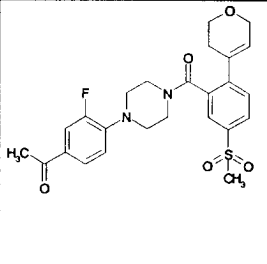
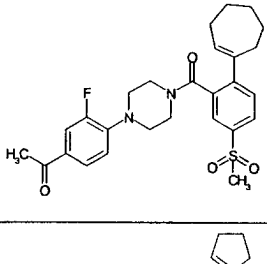
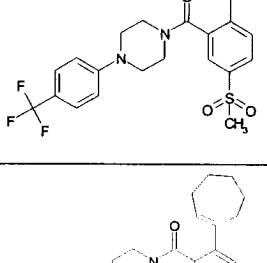
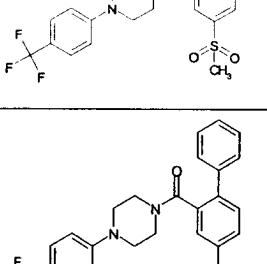
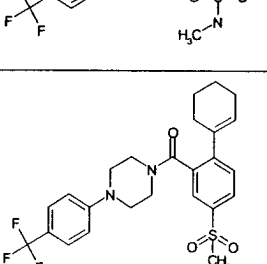
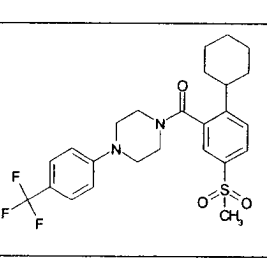
				zin-1-il]-metanona	
45		524,5	525,2	(2',4'-difluor-4-metano-sulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
46		541,0	541,2	(2'-cloro-4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
47		520,6	521,2	(4'-fluor-4-metanosulfonil-2'-metil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
48		524,5	525,2	(3',4'-difluor-4-metano-sulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
49		541,0	541,2	(3'-cloro-4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
50		520,6	521,2	(4'-fluor-4-metanosulfonil-3'-metil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G

ES 2 322 651 T3

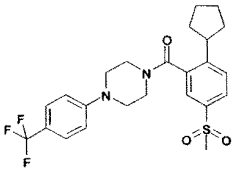
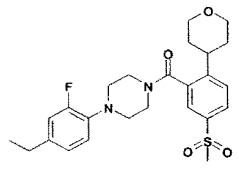
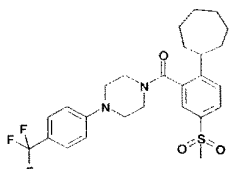
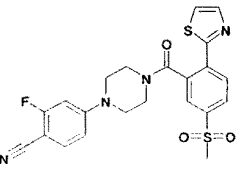
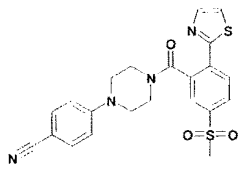
51		542,5	543,2	(3',4',5'-trifluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
52		494,6	495,1	(5-metanosulfonil-2-tiofen-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
53		494,6	495,1	(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
54		508,6	509,2	[5-metanosulfonil-2-(4-metil-tiofen-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
55		508,6	509,1	[5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
56		454,5	455,2	(2-isopropil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	K
57		495,5	496,2	(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I

58		489,5	490,1	(5-metanosulfonil-2-piridin-3-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
59		489,5	490,1	(5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
60		494,5	495,2	[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
61		466,5	467,2	[5-metanosulfonil-2-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	M
62		506,5	507,2	[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	G
63		524,5	525,2	(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
64		512,5	513,2	[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona	G

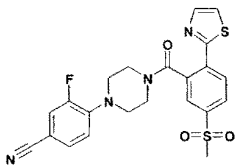
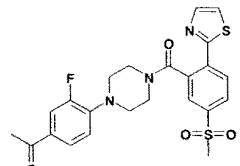
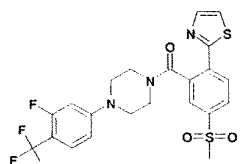
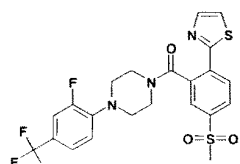
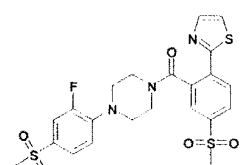
65		502,6	503,1	(4-metanosulfonil-2'-metil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
66		480,4	481,1	(5-metanosulfonil-2-trifluormetil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	N
67		496,6	497,2	[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	L
68		484,6	485,3	1-{4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	E
69		472,6	474,0	(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	K
70		439,4	440,2	1-{3-fluor-4-[4-(5-nitro-2-trifluormetil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	E
71		470,6	471,4	1-{4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	E

72		486,6	487,4	1-(4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metano-sulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil)-etanona	E
73		498,6	499,4	1-{4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanona	E
74		478,5	479,5	(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
75		506,6	507,5	(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
76		503,5	504,4	metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico	O
77		492,6	493,2	(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
78		494,6	495,9	(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	K

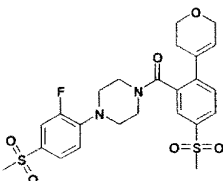
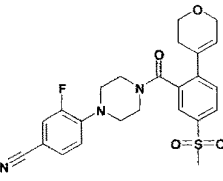
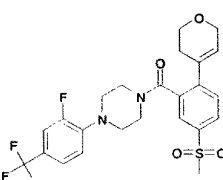
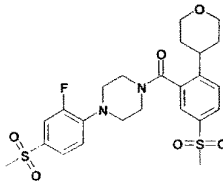
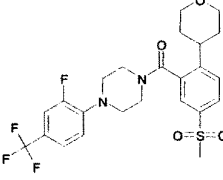
ES 2 322 651 T3

79		480,5	481,5	(2-ciclopentil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	P
80		474,5	475,5	[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-metanona	Q
81		508,6	509,6	(2-cicloheptil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	R
82		470,5	471,0	2-fluor-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-tiazol-2-il-benzoyl)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
83		452,5	453,5	4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoyl)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E

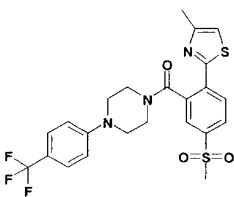
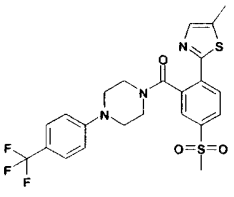
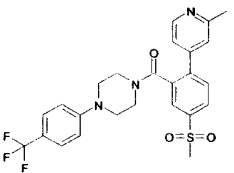
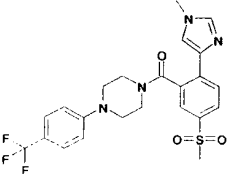
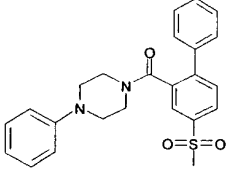
ES 2 322 651 T3

84		470,5	471,4	3-fluor-4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
85		487,5	488,5	1-{3-fluor-4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	E
86		513,5	514,5	[4-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona	E
87		513,5	514,3	[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona	E
88		523,6	524,3	[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona	E

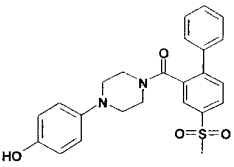
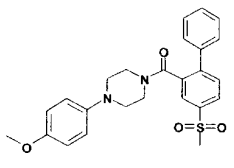
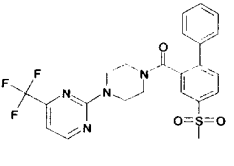
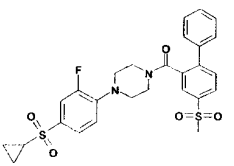
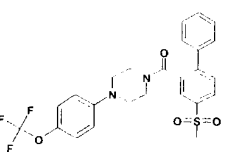
ES 2 322 651 T3

89		522,6	540,3 (M+N H ₄ ⁺)	[2-(3,6-dihidro-2H-pi- ran-4-il)-5-metanosul- fonil-fenil]-[4-(2- fluor-4-metanosulfonyl- fenil)-piperazin-1-il]- metanona	S
90		469,5	470,1	4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H- piran-4-il)-5-metanosul- fonil-benzoil]-piperaza- zin-1-il}-3-fluor-benzo- nitrilo	S
91		512,5	513,2	[2-(3,6-dihidro-2H-pi- ran-4-il)-5-metanosulfo- nil-fenil]-[4-(2-fluor- 4-trifluormetil-fenil)- piperazin-1-il]-metanona	S
92		524,6	525,4	[4-(2-fluor-4-metanosul- fonil-fenil)-piperazin- 1-il]-[5-metanosulfonyl- 2-(tetrahidro-piran-4- il)-fenil]-metanona	L
93		514,5	515,3	[4-(2-fluor-4-trifluor- metil-fenil)-piperazin- 1-il]-[5-metanosulfonyl- 2-(tetrahidro-piran-4- il)-fenil]-metanona	L

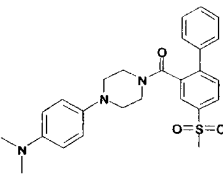
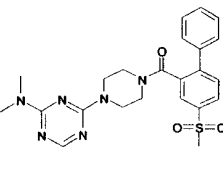
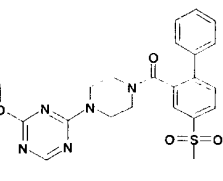
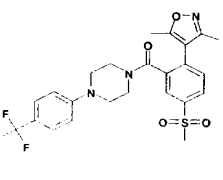
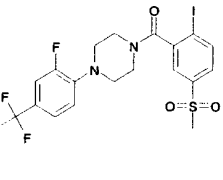
ES 2 322 651 T3

94		509,5	510,5	[5-metanosulfonil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
95		509,5	510,3	[5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
96		503,5	504,0	[5-metanosulfonil-2-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
97		492,5	493,3	[5-metanosulfonil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
98		420,5	421,3	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	E

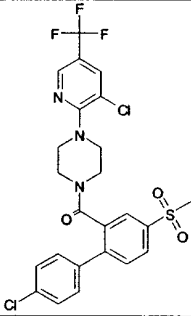
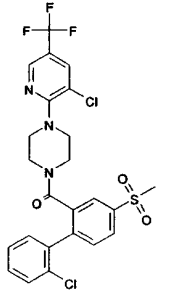
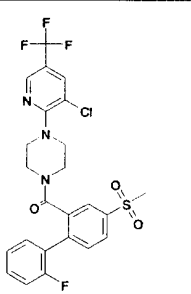
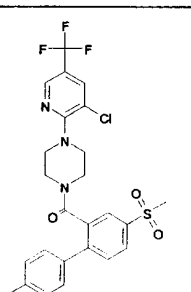
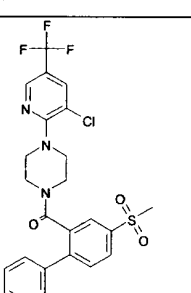
ES 2 322 651 T3

99		436,5	437,4	[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
100		450,5	451,1	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
101		490,5	491,1	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	E
102		542,6	543,3	[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
103		504,5	505,4	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E

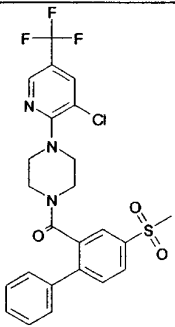
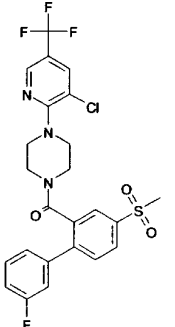
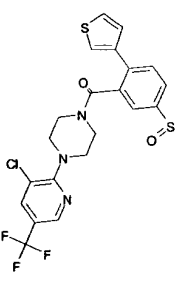
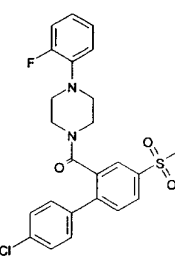
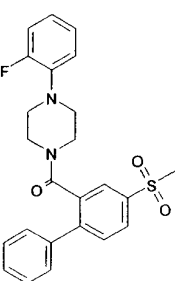
ES 2 322 651 T3

104		463,5	464,3	[4-(4-dimetilamino-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
105		466,5	467,4	[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
106		453,5	454,5	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	E
107		507,5	508	[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metanosulfonyl-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
108		556,3	556,9	[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	E

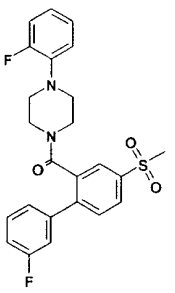
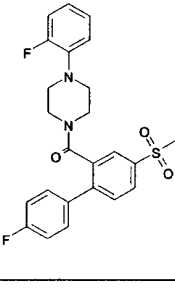
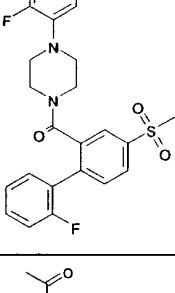
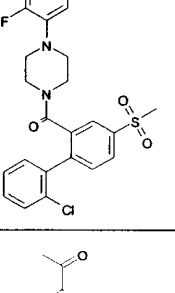
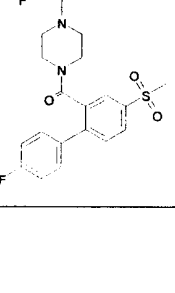
ES 2 322 651 T3

109		558,4	558	(4'-cloro-4-metanosulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(3- cloro-5-trifluormetil- piridin-2-il)-piperazin- 1-il]-metanona	E
110		558,4	no MS	(2'-cloro-4-metanosulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(3- cloro-5-trifluormetil- piridin-2-il)-piperazin- 1-il]-metanona	E
111		541,9	542	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il]-(2'-fluor- 4-metanosulfonil-bife- nil-2-il)-metanona	E
112		541,9	542	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il]-(4'-fluor- 4-metanosulfonil-bife- nil-2-il)-metanona	E
113		553,9	554	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il]-(4-metano- sulfonil-2'-metoxi-bi- fenil-2-il)-metanona	E

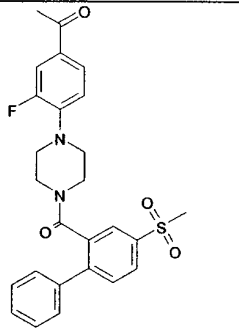
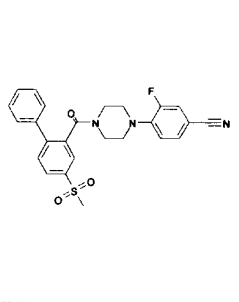
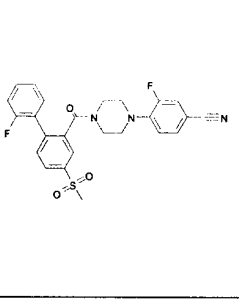
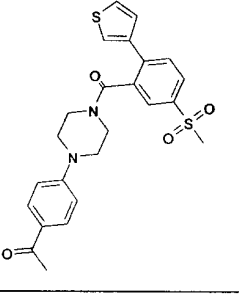
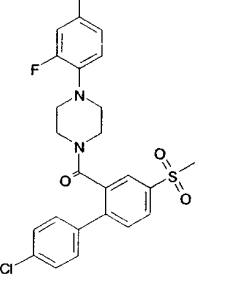
ES 2 322 651 T3

5	114		523,9	524	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il]-(4-metano- sulfonil-bifenil-2-il)- metanona	E
10						
15	115		541,9	542	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il]-(3'-fluor- 4-metanosulfonil-bife- nil-2-il)-metanona	E
20						
25						
30	116		529,9	530	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il]-(5-metano- sulfonil-2-tiofen-3-il- fenil)-metanona	E
35						
40	117		472,9	473	(4'-cloro-4-metanosulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(2- fluor-fenil)-piperazin- 1-il]-metanona	E
45						
50	118		438,5	439	[4-(2-fluor-fenil)-pipe- razin-1-il]-(4-metano- sulfonil-bifenil-2-il)- metanona	E
55						
60						

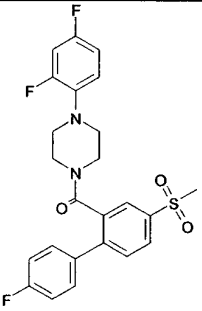
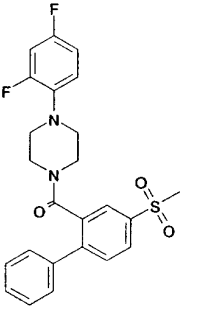
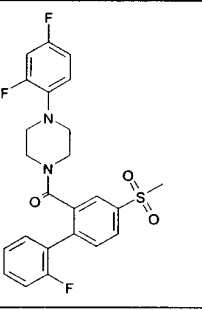
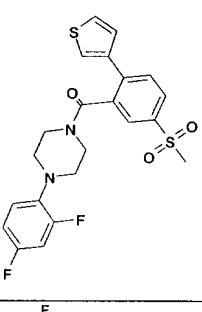
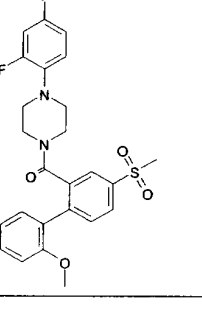
ES 2 322 651 T3

119		456,5	457	(3'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-[4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
120		456,5	457	(4'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-[4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
121		456,5	457	(2'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-[4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
122		515,0	515	1-{4-[4-(2'-cloro-4-metanosulfonyl-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil}-etanonona	E
123		498,5	499	1-{3-fluor-4-[4-(4'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	E

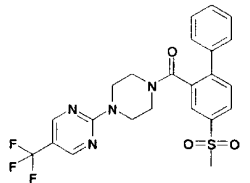
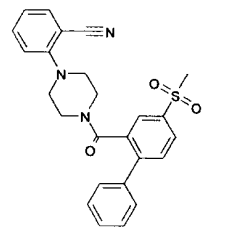
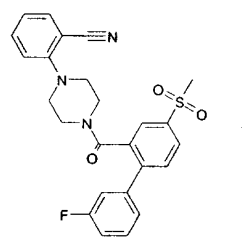
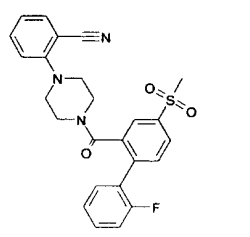
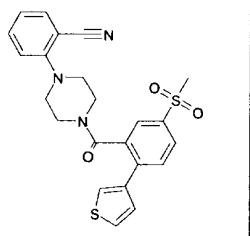
ES 2 322 651 T3

124		480,5	481	1-{3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	E
125		463,5	464	3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
126		481,5	482	3-fluor-4-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
127		468,6	469	1-{4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	E
128		490,9	592 (M+H+ TEA)	(4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(2,4-difluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E

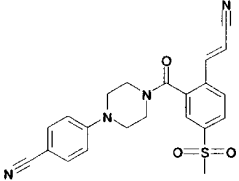
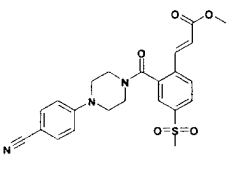
ES 2 322 651 T3

129		474,5	576 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-phenil)- piperazin-1-il]-(4'- fluor-4-metanosulfonil- bifenil-2-il)-metanona	E
130		456,5	457	[4-(2,4-difluor-phenil)- piperazin-1-il]-(4-meta- nosulfonil-bifenil-2- il)-metanona	E
131		474,5	576 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-phenil)- piperazin-1-il]-(2'- fluor-4-metanosulfonil- bifenil-2-il)-metanona	E
132		462,5	564 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-phenil)- piperazin-1-il]-(5-meta- nosulfonil-2-tiofen-3- il-phenil)-metanona	E
133		486,5	588 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-phenil)- piperazin-1-il]-(4-meta- nosulfonil-2'-metoksi- bifenil-2-il)-metanona	E

ES 2 322 651 T3

5 10	134		490,5	491,1	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	E
15 20	135		445,5	446	2-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
25 30	136		463,5	464	2-[4-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
35 40	137		463,5	464	2-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
45 50	138		451,5	452	2-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E

ES 2 322 651 T3

139		420,4	421	4-{4-[2-((E)-2-ciano-vinil)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	U
140		453,5	454	(E)-3-{2-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-metanosulfonil-fenil}-acrilato de metilo	U

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

<u>Elem. Ingredientes</u>		<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	1	1	1	1
Total		167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
- Se secan los gránulos a 50°C.
- Se pasan los gránulos por un equipo idóneo de molienda.
- Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

ES 2 322 651 T3

Formulación de cápsulas

	<u>Elem. Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
5					
	1. Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
10	2. lactosa anhidra	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
15	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
20	Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 25 1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora idónea durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
- 30 3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

35

40

45

50

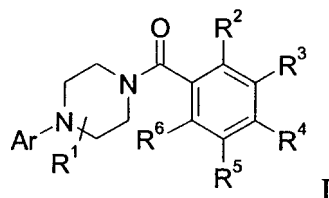
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



en la que

Ar es arilo sustituido o pirimidin-2-ilo, [1,3,5]triazin-2-ilo o piridin-2-ilo no sustituido o sustituido, y en la que el grupo arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

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

R³, R⁴ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o alcoxi (C₁-C₆);

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

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

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

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

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

n es 0, 1 ó 2;

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

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

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

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

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

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

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

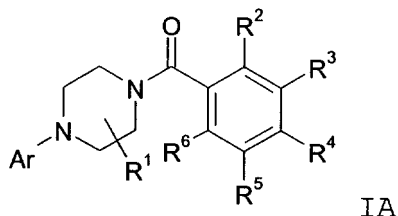
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

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

ES 2 322 651 T3

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

2. Compuestos de la fórmula



en la que

Ar es arilo sustituido o pirimidin-2-ilo, [1,3,5]triazin-2-ilo o piridin-2-ilo no sustituido o sustituido, y en la que el grupo arilo y el heteroarilo están sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

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

R³, R⁴ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

ES 2 322 651 T3

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

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

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

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

10 R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₆)-, SO₂-(alquilo C₁-C₆)-, o junto con el átomo de N forman un grupo heteroarilo de 5 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno o cicloalquilo (C₃-C₆);

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

15 con la condición de que se excluyan:

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

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

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

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

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

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

30 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

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

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

35 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina,

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

40 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

45 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

50 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

55 1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil]-piperazina,

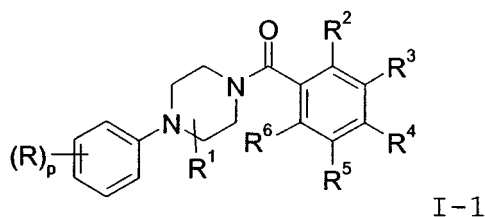
60 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidinil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina.

65

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



en la que

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

p es 1, 2 ó 3;

R¹ es hidrógeno;

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

R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno;

R⁵ es NO₂ o SO₂R¹⁰;

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

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

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

n es 0, 1 ó 2;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 322 651 T3

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil]-piperazina,

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

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina.

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

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

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

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

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

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

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

metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-(4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil)-etanona o
4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-benzonitrilo.

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

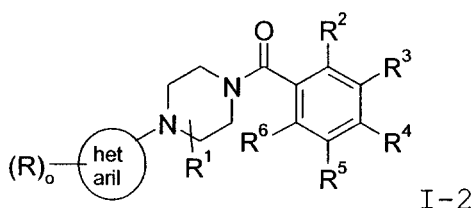
11. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 10, dichos compuestos son:

(5-metanosulfonil-2-tiofen-2-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona o
1-{4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

12. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 3, en los que R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquénilo (C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo (C₁-C₆), o es alquínilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno o -C(O)-R⁹.

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

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



en la que

hetaril es pirimidin-2-ilo, [1,3,5]triacin-2-ilo o piridin-2-ilo

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

o es 0, 1, 2 ó 3;

R¹ es hidrógeno;

R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquénilo (C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo (C₁-C₆), o es alquínilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₇), -(CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno-

ES 2 322 651 T3

no, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);

R^3 , R^4 y R^6 son hidrógeno;

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

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

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

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

n es 0, 1 ó 2;

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

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperacina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidinil)-piperacina,

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

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

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

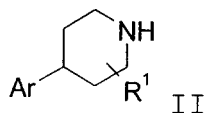
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona.

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

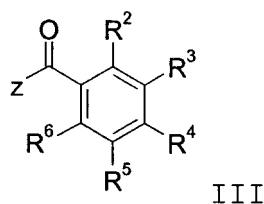
18. Compuestos de la fórmula I-2 según la reivindicación 17, dicho compuesto es la [4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona.

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

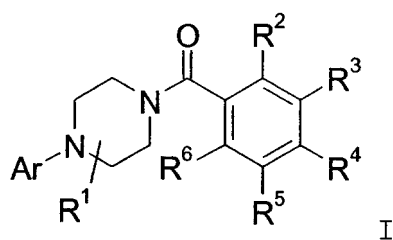
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

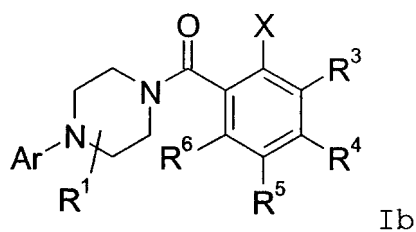


para obtener un compuesto de la fórmula



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

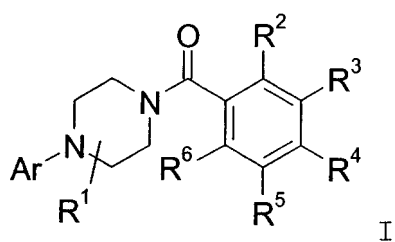
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

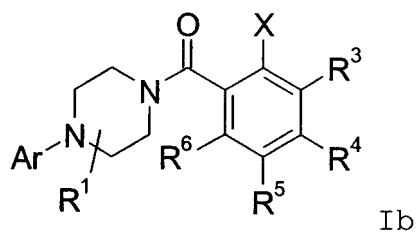
$R^2B(OH)_2$ o $R^2B(OR)_2$ en presencia de un catalizador de paladio

para obtener un compuesto de la fórmula



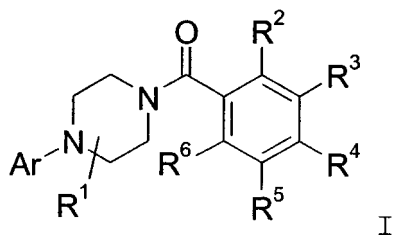
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



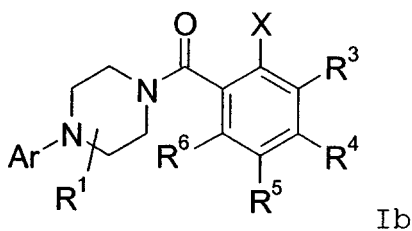
ES 2 322 651 T3

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

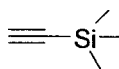


en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

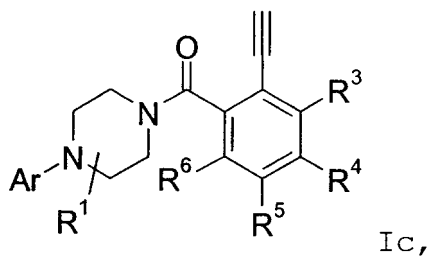


con un compuesto de la fórmula



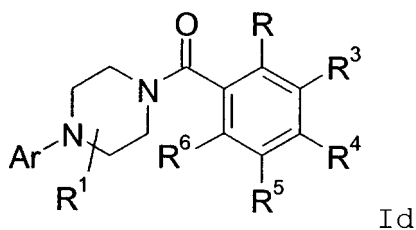
en presencia de un catalizador de paladio y una base

para obtener un compuesto de la fórmula



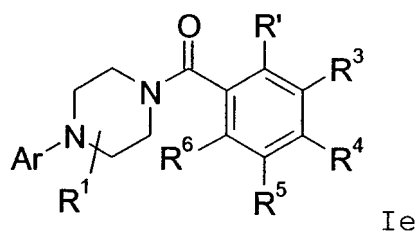
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

e) hidrogenar un compuesto de la fórmula



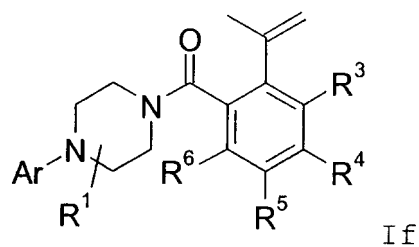
en la que R es alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6)

para obtener un compuesto de la fórmula



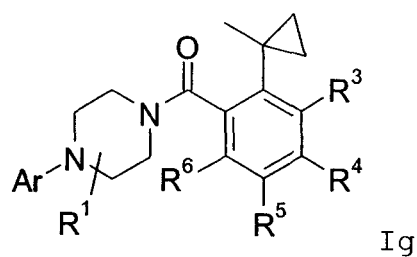
15 en la que R' es alquilo (C₂-C₆) o alquenilo (C₂-C₆)

20 f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

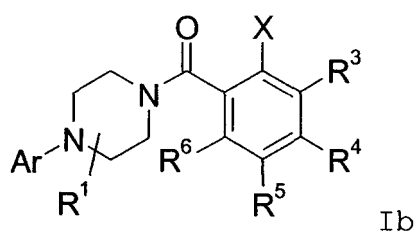


35 con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base

para obtener un compuesto de la fórmula

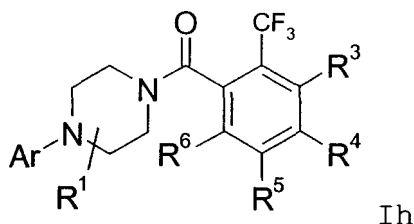


55 g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



ES 2 322 651 T3

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil]-piperazina,

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

ES 2 322 651 T3

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[4-(N,N-dimethylamino)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina.

5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

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

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

35 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y

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

40 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

45 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

50 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

55 1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil]-piperazina,

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

60 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[4-(N,N-dimethylamino)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina.

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