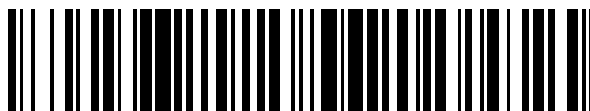


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 822**

51 Int. Cl.:

C07D 213/36 (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

C07D 295/14 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2007** **E 07796466 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 2041088**

54 Título: **Inhibidores del transportador 1 de glicina**

30 Prioridad:

28.06.2006 US 816936 P

06.10.2006 US 850027 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.04.2014

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

HITCHCOCK, STEPHEN;
AMAGADZIE, ALBERT;
QIAN, WENYUAN;
XIA, XIAOYANG y
HARRIED, SCOTT S.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 452 822 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores del transportador 1 de glicina

Campo de la invención

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores del transportador 1 de glicina (denominado de en la presente memoria en adelante GlyT1) y que, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de GlyT1, tales como los trastornos cognitivos asociados con la esquizofrenia, TDAH (trastorno de déficit de atención e hiperactividad), DCL (deterioro cognitivo leve) y similares. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos de preparación de dichos compuestos.

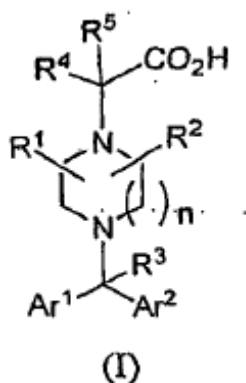
Antecedentes

La glicina es un neurotransmisor inhibitor principal en el SNC de los mamíferos, pero también sirve como coagonista obligatorio endógeno con el glutamato para la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Las acciones sinápticas de la glicina terminan a través de la actividad de transporte de alta afinidad ubicada en las membranas neuronales y gliales. El transportador de glicina de tipo 1 (GlyT1) participa en los procesos de reabsorción de la glicina a nivel de las sinapsis excitadoras. El bloqueo de GlyT1 aumenta la concentración de glicina en las sinapsis excitadoras, potenciando de este modo la neurotransmisión de NMDA. Como la esquizofrenia se ha asociado con la hipofunción de los receptores de NMDA en las regiones cerebrales tales como la corteza prefrontal y el hipocampo, un inhibidor de la GlyT1 restablecería la transmisión normal de NMDA, reduciendo de ese modo los síntomas de la esquizofrenia. Además de la esquizofrenia, los inhibidores de GlyT1 se pueden usar en otras afecciones caracterizadas por un deterioro de la transmisión de NMDA, tales como déficits cognitivos generales (incluyendo el DCL) y la enfermedad de Alzheimer. El documento WO 03/053942 A1 desvela inhibidores del transporte de la glicina.

Los agentes terapéuticos existentes para la esquizofrenia solo son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la enfermedad. Los síntomas negativos, incluyendo el afecto aplanado, el aislamiento social, así como los déficits cognitivos no mejoran con los medicamentos actuales, que se dirigen principalmente al sistema dopaminérgico mesolímbico. Por lo tanto, se necesitan nuevos tratamientos para la esquizofrenia que mejoren específicamente los síntomas negativos y los déficits cognitivos asociados con la enfermedad. La presente invención satisface esta necesidad y necesidades relacionadas.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

n es un número entero de 1 a 3;

R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a, R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R² cuando están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo; o

R¹ y R², cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R², cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se

pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C₁-C₃ en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O)_{n1}- (en el que R es hidrógeno o alquilo y n₁ es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar

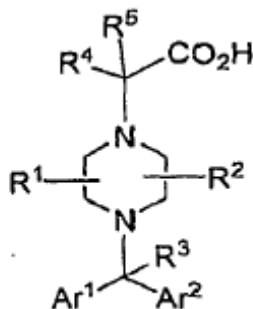
opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R³, R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, en el que R^g es alquilo, -C≡C-R⁶ (en el que R⁶ es arilo o heteroarilo), halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l, que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a condición de que:

el compuesto de Fórmula (I) no sea ácido 2-(4-benzhidrilo)piperazin-1-il)acético, ácido 2-(4-(4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético,

y que cuando R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ sean hidrógeno, Ar¹ sea 4-fluorofenilo y n = 1, entonces Ar² no sea 4-fluorofenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura mostrada a continuación:



en la que:

R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a, R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R² cuando están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo; o

R¹ y R², cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxialcoxi, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R², cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C₁-C₃ en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O)_{n1}- (en el que R es hidrógeno o alquilo y n₁ es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R³, R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, en el que R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l, que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido,

amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con las mismas condiciones anteriores.

En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula (I), R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C_1-C_3 en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O) n_1 - (en el que R es hidrógeno o alquilo y n_1 es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R^3 , R^4 y R^5 son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , en el que R^g es alquilo, -C≡C- R^6 (en el que R^6 es arilo o heteroarilo), halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino.

En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula (I), R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido; o

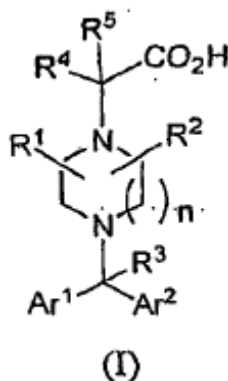
R^1 y R^2 , cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C_1-C_3 en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O) n_1 - (en el que R es hidrógeno o alquilo y n_1 es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R^3 , R^4 y R^5 son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , en el que R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino; con las mismas condiciones anteriores.

En un segundo aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, n es 1.

En un tercer aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (1) para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición del receptor de GlyT1 según lo definido en las reivindicaciones.



5 en la que:

n es un número entero de uno a tres;

R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a, R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R² cuando están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo; o

R¹ y R², cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R², cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C₁-C₃ en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O)_{n1}- (en el que R es hidrógeno o alquilo y n₁ es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R³, R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, en el que R^g es alquilo, -C≡C-R⁶ (en el que R⁶ es arilo o heteroarilo), halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l, que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, en el procedimiento anterior, el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que: R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a, R^b o R^c seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R², cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido; o

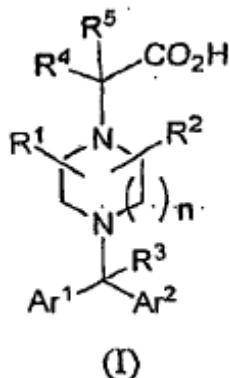
R¹ y R², cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C₁-C₃ en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O)_{n1}- (en el que R es hidrógeno o alquilo y n₁ es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R^3 , R^4 y R^5 son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^9 , R^h o R^i , en el que R^9 es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^9 , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino.

En algunas realizaciones, en el procedimiento anterior, el compuesto de Fórmula (I) es aquel en el que n es 1. En una realización, la enfermedad es TDAH (trastorno de déficit de atención e hiperactividad), DCL (deterioro cognitivo leve) o trastornos cognitivos asociados con la esquizofrenia.

En un cuarto aspecto, la presente invención se dirige a un procedimiento de fabricación de un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

n es un número entero de 1 a 3;

R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxi, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R^1 y R^2 cuando están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxi, amino monosustituido o amino disustituido; o

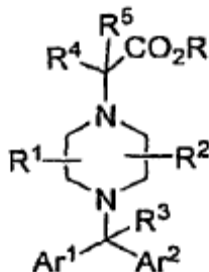
R^1 y R^2 , cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C_1-C_3 en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un $-NR-$, $-O-$, $-S(O)n_1-$ (en el que R es hidrógeno o alquilo y n_1 es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R^3 , R^4 y R^5 son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^9 , R^h o R^i , en el que R^9 es alquilo, $-C\equiv C-R^6$ (en el que R^6 es arilo o heteroarilo), halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^9 , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo

o acilamino;
que comprende:

(a) hidrolizar el grupo éster de un compuesto de fórmula:



- 5 en la que R es alquilo y los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar^1 y Ar^2 son como se han definido anteriormente; en condiciones de reacción de hidrólisis ácidas o básicas;
(b) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar^1 y Ar^2 para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);
(c) formar opcionalmente una sal de adición de ácido del compuesto de Fórmula (I) obtenido en la Etapa (a) y/o (b) anterior;
10 (d) separar opcionalmente los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) obtenido en la Etapa (a), (b) y/o (c) anterior; con las mismas condiciones anteriores.

En algunas realizaciones del procedimiento anterior, el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que:

- 15 R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo;
 R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, y
 Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo, estando cada anillo opcionalmente sustituido con R^9 o R^h , en los que R^9 y R^h son, de manera independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo.

En algunas realizaciones del procedimiento anterior, el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que:

- 20 R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo;
 R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, y
 Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo, estando cada anillo opcionalmente sustituido con R^9 o R^h , en los que R^9 y R^h son, de manera independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo, y la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R^3 , Ar^1 y Ar^2 es (R).

25 **Descripción detallada**

Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, a los efectos de la presente solicitud, se definen los siguientes términos y expresiones usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, que tienen el siguiente significado:

- 30 "Alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas) y similares.
"Alicíclico" significa un anillo no aromático, por ejemplo, anillo cicloalquilo o heterociclilo.
"Alquileno" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
"Alquiltio" significa un radical -SR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio y similares.
40 "Alquilsulfonilo" significa un radical -SO₂R, en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.
"Amino" significa un -NH₂-
"Alquilamino" significa un radical -NHR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino o 2-propilamino y similares.
45 "Alcoxi" significa un radical -OR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, *n*-, *iso*-o *terc*-butoxi y similares.
"Alcoxicarbonilo" significa un radical -C(O)OR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por

ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y similares.

"Alcoxialquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbonos sustituidos con al menos un grupo alcoxi, preferentemente uno o dos grupos alcoxi, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 2-metoxietilo,

1-, 2- o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo y similares.

"Alcoxialquiloxi" o "alcoxialcoxi" significa un radical -OR en el que R es alcoxialquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxietoxi, 2-etoxietoxi y similares.

"Aminoalquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbonos sustituidos con al menos uno, preferentemente uno o dos, -NRR' en el que R es hidrógeno, alquilo o -COR^a en el que R^a es alquilo, cada uno como se ha definido anteriormente, y R' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o haloalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, por ejemplo, aminometilo, metilaminoetilo, 2-etilamino-2-metiletilo, 1,3-diaminopropilo, dimetilaminometilo, dietilaminoetilo, acetilaminopropilo y similares.

"Aminoalcoxi" significa un radical -OR en el que R es aminoalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, 2-aminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi y similares.

"Aminocarbonilo" significa un radical -CONRR' en el que R es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, por ejemplo, -CONH₂, metilaminocarbonilo, 2-dimetilaminocarbonilo y similares.

"Aminosulfonilo" significa un radical -SO₂NRR' en el que R es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, por ejemplo, -SO₂NH₂, metilaminosulfonilo, 2-dimetilaminosulfonilo y similares.

"Acilo" significa un radical -COR en el que R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, piridinilcarbonilo y similares. Cuando R es alquilo, el radical también se denomina en el presente documento alquilcarbonilo.

"Acilamino" significa un radical -NHCOR en el que R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, por ejemplo, acetilamino, propionilamino y similares.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos en el anillo, por ejemplo, fenilo o naftilo.

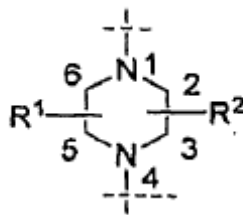
"Aralquilo" significa un radical -(alquilen)-R en el que R es arilo como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por un grupo oxo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un radical -(alquilen)-R en el que R es cicloalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo o ciclohexilmetilo y similares.

"Carboxi" significa -COOH.

"Anillo piperazinilo central" se refiere al anillo



de la Fórmula (I) y está numerado como se muestra anteriormente.

"Amino disustituido" significa un radical -NRR' en el que R y R' son, de manera independiente, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, sulfonilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, por ejemplo, dimetilamino, fenilmetilamino y similares.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

"Haloalquilo" significa radical alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno, preferentemente flúor o cloro, incluyendo los sustituidos con halógenos diferentes, por ejemplo, -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF(CH₃)₃ y similares. Cuando el alquilo está sustituido solo con flúor, en la presente solicitud, se denomina fluoroalquilo.

"Haloalcoxi" significa un radical -OR en el que R es haloalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂ y similares. Cuando R es haloalquilo en el que el alquilo está sustituido solo con flúor, en la

presente solicitud, se denomina fluoroalcoxi.

"Hidroxialquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbonos sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, a condición de que si dos grupos hidroxilo están presentes, ambos no están en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxi-etilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 3,4-dihidroxi-butilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxi-propilo, preferentemente 2-hidroxi-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxi-etilo.

"Hidroxialcoxi" o "hidroxialquiloxi" significa un radical -OR en el que R es hidroxialquilo como se ha definido anteriormente.

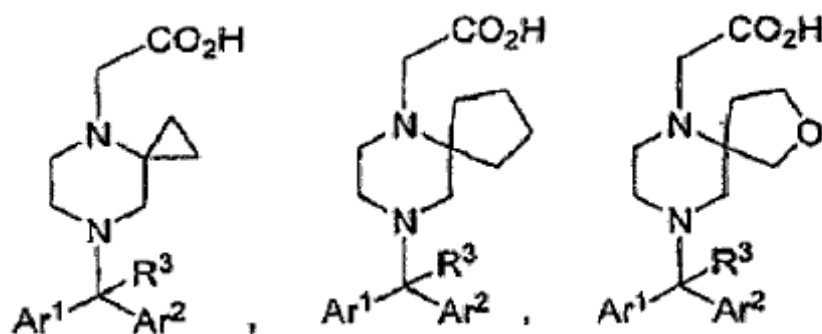
"Heterociclilo" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 5 a 8 átomos en el anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de entre N, O o S(O)_n, en el que n es un número entero de 0 a 2, siendo el resto de átomos del anillo átomos de C. El anillo heterociclilo está opcionalmente condensado a un anillo arilo o heteroarilo como se definen en la presente memoria a condición de que los anillos arilo y heteroarilo sean monocíclicos. El anillo heterociclilo condensado con el anillo arilo o heteroarilo monocíclico también se denomina en la presente solicitud anillo "heterociclilo bicíclico". Además, uno o dos átomos de carbono del anillo heterociclilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un grupo -CO-. Más específicamente, el término heterociclilo incluye, pero sin limitación, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropirranilo, tiomorfolino y similares. Cuando el anillo de heterociclilo es insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces anulares, a condición de que el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, también se denomina en la presente memoria heterocicloamino, y es un subconjunto del grupo heterociclilo. Cuando el grupo heterociclilo es un anillo saturado y no está condensado al anillo arilo o heteroarilo como se ha indicado anteriormente, también se denomina en la presente memoria heterociclilo monocíclico saturado.

"Heterociclalquilo" significa un radical -(alquilen)-R en el que R es anillo heterociclilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, tetrahidrofuranilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo y similares.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo, en el que uno o más, preferentemente uno, dos o tres, átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, siendo el resto de átomos del anillo átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, y similares. "Heteroaralquilo" significa un radical -(alquilen)-R en el que R es heteroarilo como se ha definido anteriormente.

"Amino monosustituido" significa un radical -NHR en el que R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, sulfonilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en la presente memoria, por ejemplo, metilamino, 2-fenilamino, hidroxietilamino y similares.

Compuesto "espiro" es un compuesto bicíclico con anillos conectados a través de un solo átomo, el átomo de conexión también se denomina la átomo espiro, más a menudo un carbono cuaternario ("carbono espiro"). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación,



y similares.

También se incluye en la presente memoria información sobre los profármacos de los compuestos de Fórmula (I) (no de acuerdo con la invención). El término profármaco pretende representar vehículos enlazados covalentemente, que son capaces de liberar el principio activo de Fórmula (I) cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del principio activo se produce *in vivo*. Los profármacos se pueden preparar mediante técnicas conocidas para un experto en la materia. Estas técnicas generalmente modifican los grupos funcionales apropiados de un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados, sin embargo, regeneran los grupos funcionales originales *in vivo* o por manipulación rutinaria. Los profármacos de los compuestos de Fórmula (I) incluyen compuestos en los que se modifica un grupo hidroxilo, amino, carboxílico o similar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (por ejemplo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo o amino de los

compuestos de Fórmula (I)), amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino y similares) y similares. Los profármacos de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del ámbito de la presente invención.

También se incluye en la presente memoria información sobre derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I) (no de acuerdo con la invención). Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula (I) contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene uno o varios átomos de nitrógeno, estos grupos pueden ser protegidos con grupos protectores adecuados. En T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. (1999), cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad, se puede encontrar una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados. Los derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenebis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor bien se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", XVII ed., Mack 5 Publishing Company, Easton, PA 1985.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas pertenecen al ámbito de la presente invención, a menos que se indique específicamente una determinada estereoquímica o forma isomérica.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros e isómeros *cis* y *trans*, como formas individuales y mezclas de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. Además, como se usa en la presente memoria, el término alquilo incluye todas las posibles formas isoméricas de dicho grupo alquilo aunque solo se expongan unos cuantos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, heterociclilo están sustituidos, incluyen todos los isómeros posicionales aunque solo se expongan unos cuantos ejemplos.

Es más, todas las formas polimórficas e hidratos de un compuesto de Fórmula (I) están dentro del ámbito de la presente invención.

"Oxo" o "Carbonilo" significa grupo $=O$.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el hecho o la circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el hecho o la circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no es necesario que así sea, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en el que el grupo heterociclilo no está sustituido con alquilo.

Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que, en general, es segura, no tóxica y no biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para un uso veterinario, así como un uso farmacéutico humano. "Un vehículo/excipientes farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

"Sulfonilo" significa un radical $-SO_2R$ en el que R es alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cada uno como se define en la presentememoria, por ejemplo, metilsulfonilo, fenilsulfonilo, bencilsulfonilo, piridinilsulfonilo y similares.

La frase en la definición de los grupos R^1 y R^2 de las reivindicaciones y en la memoria descriptiva de la presente solicitud "... en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre" y frases similares usadas para otros grupos [por ejemplo, grupos Ar^1 y Ar^2] en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva con respecto al compuesto de Fórmula (I) y (IA)-(IF), significa que los anillos pueden estar mono-, di- o trisustituidos a menos que se indique lo contrario.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

(1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o

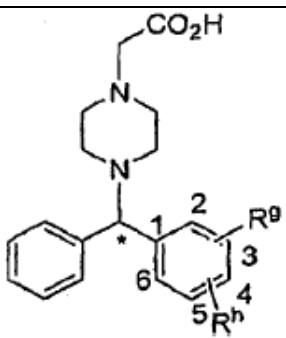
5 (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del mamífero que se vaya a tratar.

10 En las siguientes Tablas 1-8, se muestran los compuestos representativos de la invención:

La Tabla 1 muestra los compuestos representativos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar^1 y Ar^2 son fenilo, en el que Ar^2 está sustituido con R^g y R^h como se muestra a continuación.

Tabla 1

				
Comp. N°	R^g	R^h	Estereoquímica en *C	
1	3-CF ₃	H	<i>R</i>	
2	3-Br	H	<i>RS</i>	
3	3-CF ₃	H	<i>RS</i>	
4	3-Cl	5-Cl	<i>RS</i>	
5	3-CF ₃	H	<i>S</i>	
6	4-Br	H	<i>RS</i>	
7	H	H	-	
8	4-Cl	H	<i>RS</i>	2 HCl
9	4-CF ₃	H	<i>RS</i>	2 HCl
10	2-Br	H	<i>RS</i>	2 HCl
11	3-Fenilo	H	<i>RS</i>	2 HCl
12	4-Br	H	<i>S</i>	2 HCl
13	4-Br	H	<i>R</i>	2 HCl
14	3-Br	H	<i>S</i>	2 HCl
15	3-Br	H	<i>R</i>	2 HCl

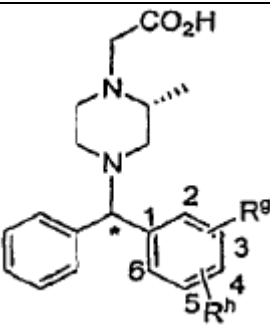
y se nombran como:

- 15 ácido (*R*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((3,5-diclorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 20 ácido 2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;

ácido 2-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-((2-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 5 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-((3-bifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido (S)-2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido (R)-2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido (S)-2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético; y
 sal diclorhidrato de ácido (R)-2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético.

10 La Tabla 2 muestra los compuestos representativos de Fórmula (I), en la que R¹ es (R)-metilo, R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar¹ y Ar² son fenilo, en el que Ar² está sustituido con R^g y R^h como se muestra a continuación.

Tabla 2

				
Comp. N°	R ^g	R ^h	Estereoquímica en °C	
16	3-CF ₃	H	RS	
17	3-Br	H	RS	
18	H	H	(sin estereoquímica)	2 HCl
19	3-1	H	R	2 HCl
20	3-Br	H	R	2 HCl
21	3-Br	H	S	2 HCl
22	3-fenilo	H	RS	2 HCl
23	3-CF ₃	H	S	2 HCl
24	3-CF ₃	H	R	2 HCl
25	4-Cl	H	RS	2 HCl
26	4-fenilo	H	RS	2 HCl
27	4-Br	H	RS	2 HCl
28	4-CN	H	RS	
29	3-Cl	H	RS	2 HCl
30	3-fenilo	H	R	
31	3-SCH ₃	H	RS	
32	2-Br	H	s	
33	2-Br	H	R	
34	3-CH ₃	H	R	
35	3-CH(CH ₃) ₂	H	R	
36	4-F	H	RS	

(Continuación)

Comp. N°	R ^g	R ^h	Estereoquímica en *C	
37	3-F	H	<i>RS</i>	
38	3-tien-2-ilo	H	<i>R</i>	
39	3-SCH ₃	H	<i>R</i>	
40	3-SCH ₃	H	<i>S</i>	
41	4-SCH ₃	H	<i>R</i>	
42	2-F	H	<i>S</i>	
43	2-F	H	<i>R</i>	
44	3-OCF ₃	H	<i>S</i>	
45	3-OCF ₃	H	<i>R</i>	
46	4-fenilo	H	<i>R</i>	
47	4-(2-CH ₃ fenilo)	H	<i>R</i>	
48	4-(3-CH ₃ fenilo)	H	<i>R</i>	
49	4-(4-CH ₃ fenilo)	H	<i>R</i>	
50	2-F	4-F	<i>S</i>	
51	2-F	4-F	<i>R</i>	
52	4-F	H	<i>S</i>	
53	4-F	H	<i>R</i>	
54	3-F	H	<i>S</i>	
55	3-F	H	<i>R</i>	
55A	4-(2-feniletinil)	H	<i>R</i>	
55B	4-(2-piridin-3-iletinil)	H	<i>R</i>	
55C	4-(2-piridin-4-iletinil)	H	<i>R</i>	

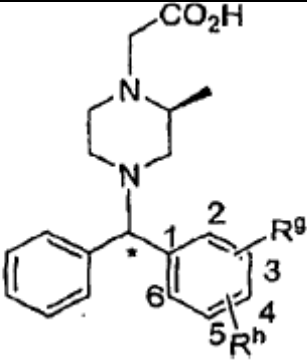
y se nombran como

- ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 5 sal diclorhidrato de ácido (*R*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-yodofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 10 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(bifenil-3-il-fenil-metil)-piperazin-1-il)-acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(bifenil-4-il-fenil-metil)-piperazin-1-il)-acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((4-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 15 ácido 2-((*R*)-4-((4-cianofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((3-clorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido [(*R*)-4-((*R*)-bifenil-3-il-fenil-metil)-2-metil-piperazin-1-il]-acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((3-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(2-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 20 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(2-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(m-tolil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 25 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(tiofen-2-il)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;

- ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(3-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-(3-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(4-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 5 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-fenil(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido [(*R*)-4-((*R*)-bifenil-4-il-fenil-metil)-2-metil-piperazin-1-il]-acético;
 10 ácido {(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(2'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético;
 ácido {(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(3'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético;
 ácido {(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(4'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(2,4-difluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(2,4-difluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 15 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(4-(2-feniletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 20 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(2-piridin-3-iletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético; y
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(2-piridin-4-iletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético.

La Tabla 3 muestra los compuestos representativos de la Fórmula (I), en la que R^1 es (*S*)-metilo, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar^1 y Ar^2 son fenilo, en el que Ar^2 está sustituido con R^g y R^h como se muestra a continuación.

Tabla 3

				
Comp. N ^o	R^g	R^h	Estereoquímica en *C	
56	H	H	(sin estereoquímica)	2 HCl
57	3-CF ₃	H	<i>RS</i>	2 HCl

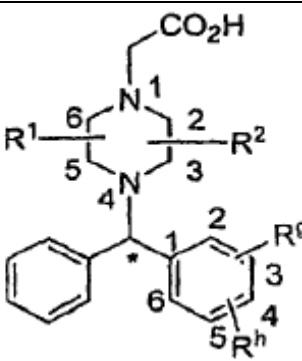
y se nombran como:

- 25 sal diclorhidrato de ácido (*S*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético; y
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*S*)-2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético.

La Tabla 4 muestra los compuestos representativos de la Fórmula (I), en la que R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar^1 y Ar^2 son fenilo, en el que Ar^2 está sustituido con R^g y R^h como se muestra a continuación, y R^1 y R^2 son como se muestran a continuación.

30

Tabla 4

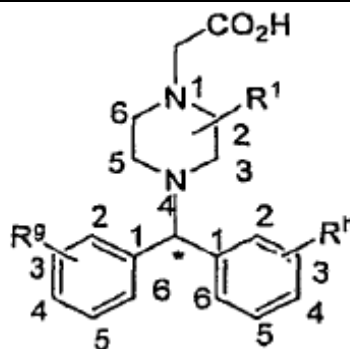
						
Compuesto Nº	R ¹	R ²	R ^g	R ^h	Estereoquímica en *C	
58	H	3S-CH ₃	H	H	(sin estereoquímica)	2 HCl
59	H	3R-CH ₃	H	H	(sin estereoquímica)	2 HCl
60 y 62 como una mezcla de dos enantiómeros (ambos son trans-dimetilo)	2R-CH ₃	5S-CH ₃	H	H	(sin estereoquímica)	2 HCl
62	2S-CH ₃	5R-CH ₃	H	H	(sin estereoquímica)	2 HCl
63	H	3R-CH ₃	4-fenilo	H	RS	

y se nombran como:

- 5 sal diclorhidrato de ácido (*S*)-2-(4-benzhidril-3-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido (*R*)-2-(4-benzhidril-3-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((2,5-*trans*)-4-benzhidril-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((2,5-*cis*)-4-benzhidril-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético; y
 ácido 2-((*R*)-3-metil-4-(fenil(4-difenil)metil)piperazin-1-il)acético.

10 La Tabla 5 muestra los compuestos representativos de la Fórmula (I), en la que R¹ se muestra a continuación, R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar¹ y Ar² son fenilo, en el que Ar¹ está sustituido con R^g y Ar² está sustituido con R^h como se muestra a continuación.

Tabla 5

					
Compuesto Nº	R ^g	R ^h	R ¹	Estereoquímica en *C	
64	3-Cl	3-Cl	2R-CH ₃	(sin estereoquímica)	
65	3-F	3-F	2R-CH ₃	(sin estereoquímica)	
66	4-CF ₃	3-CF ₃	H	RS	
67	4-F	3-fenilo	2R-CH ₃	RS	2 HCl
68	4-Cl	4-Cl	2R-CH ₃	(sin estereoquímica)	2 HCl
69	4-F	3-Br	2R-CH ₃	RS	2 HCl

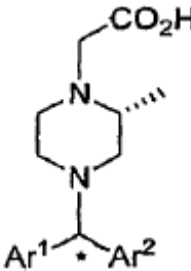
(Continuación)

Compuesto N°	R ^g	R ^h	R ⁱ	Estereoquímica en *C	
70	4-F	4-F	3 <i>R</i> -CH ₃	(sin estereoquímica)	2 HCl
71	4-F	4-F	2- <i>R</i> -CH ₃	(sin estereoquímica)	
72	3-CF ₃	3-CF ₃	2- <i>R</i> -CH ₃	(sin estereoquímica)	
73	3-CF ₃	3-CF ₃	H	(sin estereoquímica)	

y se nombran como:

- 5 ácido (*R*)-2-(4-(bis(3-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(3-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((3-(trifluorometil)fenil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-((4-fluorofenil)(3-(difenil)metil))-(*R*)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((3-bromofenil)(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 10 sal diclorhidrato de ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético; y
 ácido 2-(4-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético.

La Tabla 6 muestra los compuestos representativos de la Fórmula (I), en la que R¹ es (*R*)-metilo, R², R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, Ar¹ y Ar² son como se muestra a continuación.

					
Compuesto N°	Ar ¹	Ar ²	Estereoquímica en *C		
74	tien-2-ilo	3-CF ₃ fenilo	<i>RS</i>		
75	tien-2-ilo	3-CF ₃ fenilo	<i>R</i>		
76	tien-2-ilo	3-CF ₃ fenilo	<i>S</i>		
77	ciclopropilo	3-CF ₃ fenilo	<i>RS</i>		2 HCl

- 15 y se nombran como:

ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético; y
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético.

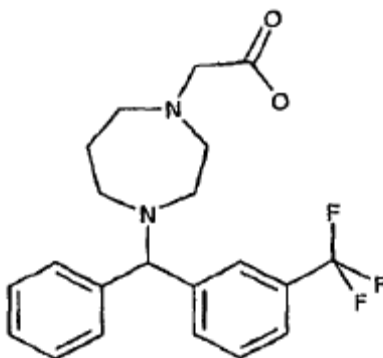
- 20 La Tabla 7 muestra los compuestos representativos de la Fórmula (I), en la que R⁵ y R³ son hidrógeno, Ar¹ y Ar² son cada uno 4-Cl-fenilo, y R¹, R², y R⁴ son como se muestra a continuación.

Comp. N°	R ⁴	R ¹	R ²	R ¹ +R ²	
78	H	H	2(<i>R</i>)-CH ₃		
79	(<i>S</i>)-CH ₃	H	3(<i>R</i>)-CH ₃		
80	H			3- = (O)	
81	(<i>S</i>)-CH ₃	H	2(<i>R</i>)-CH ₃		
82	(<i>R</i>)-CH ₃	H	2(<i>R</i>)-CH ₃		
83	H	H		2- = (O)	
84	H	6(<i>S</i>)-CH ₃	2(<i>R</i>)-CH ₃		2 HCl
85	H	2-CH ₃	2-CH ₃		2 HCl
86	-CH ₃	H	H		2 HCl
87	H	H	2(<i>R</i>)-CH(CH ₃) ₂		2 HCl
88	H	H	H		2 HCl

y se nombran como:

- ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-oxopiperazin-1-il)acético;
 5 ácido (*S*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido (*R*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-oxopiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((2*R*,6*S*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 10 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-il)propanoico;
 sal diclorhidrato de ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-isopropilpiperazin-1-il)acético; y
 sal diclorhidrato de ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-il)acético.

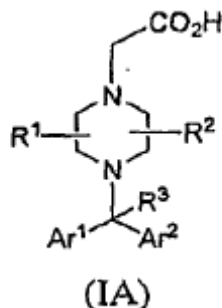
Tabla 8



- 15 y se nombra como ácido 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-1,4-diazepan-1-il)-acético.

Realizaciones

(A) En una realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura representada por la Fórmula (IA):



en la que:

- 5 R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido;
- 10 Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, alcroxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcroxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente,
- 15 entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, alcroxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcroxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano,
- 20 alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, alcroxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcroxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilo;
- el resto de grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

25 Dentro de este grupo (A), un grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi a condición de que al menos uno de entre R^1 y R^2 sea distinto de hidrógeno.

 Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi.

30 Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

 Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 son hidrógeno.

 Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es alquilo.

 Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo.

35 Dentro de este grupo (A), otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y está situado en el átomo de carbono que es *orto* con respecto al átomo de nitrógeno de piperazina que está sustituido con el grupo carboximetilo.

40 Dentro de este grupo (A), otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y está situado en el átomo de carbono que es *orto* con respecto al átomo de nitrógeno de piperazina que está sustituido con el grupo carboximetilo, y la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R^2 es (*R*).

45 Dentro de este grupo (A), otro grupo más de compuestos es aquel en donde R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo y está situado en el átomo de carbono que es *orto* con respecto al átomo de nitrógeno de piperazina que está sustituido con el grupo carboximetilo, y la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R^2 es (*R*).

50 Dentro de este grupo (A), otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y está situado en el átomo de carbono que es *orto* con respecto al átomo de nitrógeno de piperazina que está sustituido con el grupo carboximetilo, y la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R^2 es (*S*).

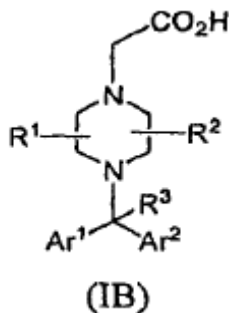
Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, donde R^1 se encuentra en el átomo de carbono que es *orto* con respecto al átomo de nitrógeno de piperazina que está sustituido con el grupo carboximetilo y R^2 se encuentra en el átomo de carbono que es *para* con respecto al átomo de carbono que porta el grupo R^1 .

Dentro de este grupo (A), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, donde R^1 se encuentra en el átomo de carbono que es *orto* con respecto al átomo de nitrógeno de piperazina que está sustituido con el grupo carboximetilo y R^2 se encuentra en el átomo de carbono que es *para* con respecto al átomo de carbono que porta el grupo R^1 , y la estereoquímica en los átomos de carbono que portan los grupos R^1 y R^2 son (*R,S*), (*R,R*), (*S,R*) o (*S,S*).

Dentro de este grupo (A), otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en el que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido.

(B) En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura representada por la fórmula (IB):



en la que:

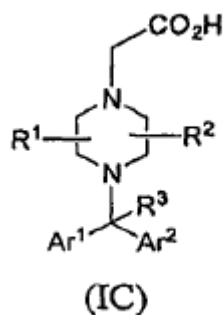
R^1 y R^2 forman juntos un grupo oxo;

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilo; y

el resto de grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

Dentro de este grupo (B), un grupo de compuestos es aquel en el que el grupo oxo se encuentra en el átomo de carbono que es *orto* con respecto al átomo de nitrógeno de piperazina que está sustituido con el grupo carboximetilo.

(C) En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura representada por la Fórmula (IC):



en la que:

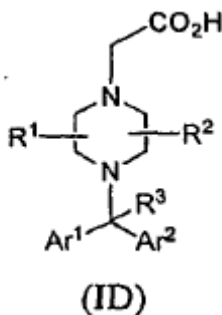
R¹ y R² están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan para formar cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxí, amino monosustituido o amino disustituido;

Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l, que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilo; y

el resto de grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

Dentro de este grupo (C), un grupo de compuestos es aquel en el que R¹ y R² se combinan para formar un anillo ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con R^d o R^e seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, hidroxí o fluoro.

(D) En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura representada por la Fórmula (ID):



en la que:

R¹ y R² están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan para formar heterociclilo monocíclico saturado que está opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxí, amino monosustituido o amino disustituido;

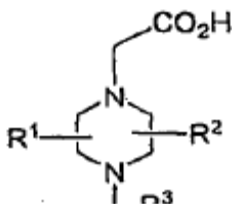
Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l,

que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilo; y

5 el resto de grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

Dentro de este grupo (D), un grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se combinan para formar tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con R^d o R^e seleccionado, de manera independiente, entre uno o dos grupos alquilo, hidroxilo o fluoro.

(E) En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura representada por la fórmula (IE):



(IE)

10

en la que:

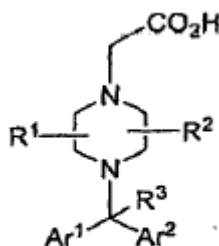
R^1 y R^2 están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, y se combinan para formar una cadena -alquileo C_1-C_2 , en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo;

15 Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilo; y

25

el resto de grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

(F) En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura representada por la fórmula (IF):



(IF)

30

en la que:

R^1 y R^2 están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina y se combinan para formar la cadena de -alquileo C_1-C_3 en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un $-NR^-$, $-O^-$, $-S(O)n^-$ (donde R es hidrógeno o alquilo y n es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar

35

opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l, que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilo; y

el resto de grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

Dentro de este grupo (F), un grupo de compuestos es aquel en el que R¹ y R² están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, y se combinan para formar -alquilenos C₁-C₂ en el que uno de los átomos de carbono está representado por -NR- (donde R es hidrógeno o alquilo).

(a) Dentro de las realizaciones (A)-(F) anteriores y los grupos contenidos en las mismas, un grupo de compuestos es aquel en el que R³ es hidrógeno. Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (S). Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (R). (b)

(b) Dentro de las realizaciones (A)-(F) anteriores y los grupos contenidos en las mismas, otro grupo de compuestos es aquel en el que R³ es alquilo, preferentemente metilo o etilo. Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (S). Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (R).

(c) Dentro de las realizaciones (A)-(F) anteriores y los grupos contenidos en las mismas, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R³ es fluoro. Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (S). Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (R).

(d) Dentro de las realizaciones (A)-(F) anteriores y los grupos contenidos en las mismas, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R³ es fluoroalquilo, preferentemente difluorometilo o trifluorometilo. Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (S). Dentro de este grupo, un grupo de compuestos es aquel en el que la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³ es (R).

(i) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, así como los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (A)-(F) con (a)-(d), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son fenilo, cada fenilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (i), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son fenilo. Dentro de dicha realización, otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^g seleccionado entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Dentro de esta realización (i), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^g seleccionado entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y R^g está situado en la posición 3 del anillo de fenilo, el átomo de carbono unido al grupo CR³Ar¹ situado en la posición 1.

Dentro de esta realización (i), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo sustituido con R^g seleccionado entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, preferentemente, R^g está situado en la posición 3 del anillo de fenilo y Ar² es sustituido en el fenilo con R^h seleccionado entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, preferentemente, R^h está situado en la posición 3 del anillo de fenilo.

(ii) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, así como los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (A)-(F) con (a)-(d), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heteroarilo, cada anillo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (ii), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (ii), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es

piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo opcionalmente sustituido con R^g o R^h seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Dentro de esta realización (ii), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con R^g o R^h seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y Ar² es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo, preferentemente tienilo.

(iii) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) anteriores y los grupos contenidos en los mismos, así como los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (A)-(F) con (a)-(d), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heterociclilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente a condición de que cuando Ar² no sea pirimidin-4(3*H*)-ona que esté condensado a un anillo de heteroarilo de cinco miembros y esté opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (iii), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es tetrahidropiranilo, piperidinilo o tetrahidrofuranilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (iii), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es tetrahidropiranilo, piperidinilo o tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con R^g o R^h seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi. Dentro de este grupo, otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con R^g o R^h seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y Ar² es tetrahidropiranilo, piperidinilo o furanilo.

(iv) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, así como los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (A)-(F) con (a)-(d), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (iv), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopentilo o ciclohexilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (iv), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopentilo o ciclohexilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido con R^g o R^h seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Dentro de esta realización (iv), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopropilo, Ar¹ opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (iv), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopropilo, Ar¹ opcionalmente sustituido con R^g o R^h seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

(v) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, así como los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (A)-(F) con (a)-(d), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son heteroarilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Dentro de esta realización (v), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R^g o R^h seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, preferentemente metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

(vi) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, así como los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (A)-(F) con (a)-(d), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es heteroarilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

(vii) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es heterociclilo y Ar² es heteroarilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

(viii) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es cicloalquilo y Ar² es heterociclilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

(ix) Dentro de las realizaciones (A)-(F), (a)-(d) y los grupos contenidos en los mismos, un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es cicloalquilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Las realizaciones anteriores incluyen todas las combinaciones de grupos y subgrupos individuales incluidos en las mismas, por ejemplo, cada grupo y subgrupo contenido en los grupos (A) a (F) se puede combinar de forma independiente con cada grupo y subgrupo contenido dentro del grupo (a)-(d) y (i)-(ix), y cada grupo formado como resultado de la combinación de los grupos (a)-(d) y (i)-(ix).

(G) En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), en la que Ar¹ y Ar² son fenilo opcionalmente sustituido con R⁹, R^h o Rⁱ donde R⁹ es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo o cicloalquilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R⁹, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l que se selecciona, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino.

(H) En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), en la que Ar¹ y Ar² son fenilo opcionalmente sustituido con R⁹, R^h o Rⁱ donde R⁹ es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo donde el anillo aromático o alicíclico de R⁹, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l que se selecciona, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino a condición de que R^h y Rⁱ no sean tetrazol sustituido o no sustituido.

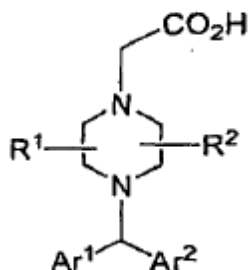
(I) En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), en la que Ar¹ es fenilo y Ar² es heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R⁹, R^h o Rⁱ donde R⁹ es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo donde el anillo aromático o alicíclico de R⁹, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l que se selecciona, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino a condición de que ninguno de entre R^h y Rⁱ sea tetrazol sustituido o no sustituido.

(J) En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R⁹, R^h o Rⁱ donde R⁹ es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo donde el anillo aromático o alicíclico de R⁹, R^h y Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l que se selecciona, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino; a condición de que:

(i) cuando Ar¹ sea fenilo sustituido con uno o más hidroxí o alcoxi, entonces Ar² no sea fenilo ni un heteroarilo bicíclico que esté unido a través de la porción fenilo del anillo bicíclico, en el que el anillo fenilo o heteroarilo bicíclico está sustituido con tetrazolilo sustituido o no sustituido; (ii) cuando Ar¹ sea fenilo sustituido con uno o más hidroxí o alcoxi, entonces Ar² no sea fenilo sustituido con anillo heterocíclico o heteroarilo, en el que el anillo heterocíclico o heteroarilo está sustituido con carboxi, alcoxycarbonilo o anillo de tetrazol sustituido o no sustituido; (iii) cuando Ar¹ sea un anillo heteroarilo de cinco miembros sustituido con alquilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o no sustituido, entonces Ar² no sea un anillo heteroarilo o heterociclilo de cinco o seis miembros sustituido o no sustituido, en el que el anillo heteroarilo o heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno anular; y (iv) cuando Ar¹ sea fenilo sustituido o no sustituido y Ar² sea pirimidin-4(3H)-ona sustituido o no sustituido en el nitrógeno N-3 con R^h y esté unido al átomo de carbono de -CR³- a través del átomo de carbono anular C-2, entonces no esté condensado a un anillo heteroarilo de cinco miembros.

Dentro de las realizaciones (G)-(J) anteriores, otros grupos de compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que R¹, R², R³, Ar¹ y Ar² son como se definen en los grupos y subgrupos contenidos en (A) a (F), (a)-(d) e (i)-(ix), y las combinaciones de los mismos.

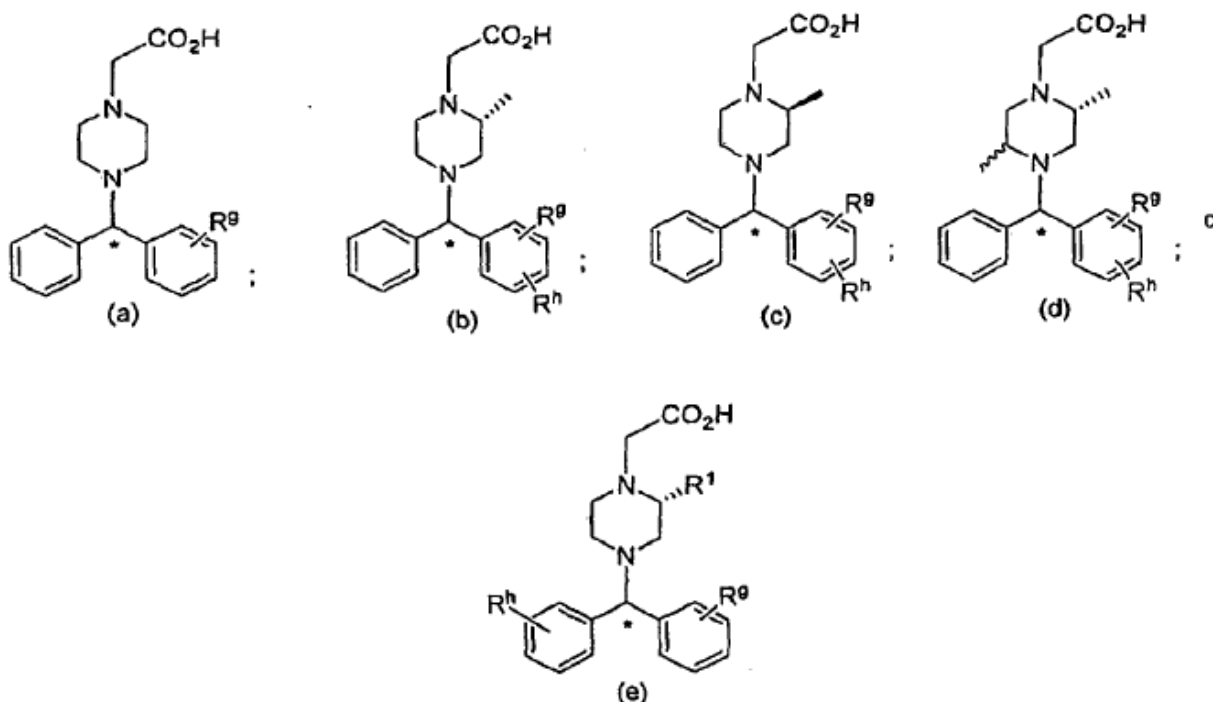
(J) En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

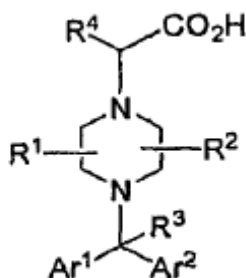
- 5 R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo; y Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo, cada anillo opcionalmente sustituido con R^g o R^h , donde R^g y R^h son, de manera independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo o alcóxicarbonilo. En una realización dentro de este grupo, R^1 y R^2 son hidrógeno. En otra realización dentro de este grupo, al menos uno de entre R^1 y R^2 no es hidrógeno.

En una realización dentro de este grupo, el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



- 10 en las que R^1 es hidrógeno o metilo y R^g y R^h son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi, a condición de que, en el compuesto (a), R^g no sea hidrógeno. En otra realización dentro de este grupo, el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las estructuras (a)-(e), donde el grupo R^g está unido a la posición 3 del anillo de fenilo, y R^g y R^h son, de manera independiente, metilo, cloro, trifluorometilo o trifluorometoxi. En otra realización dentro de este grupo, el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las estructuras (a)-(e), donde el grupo R^g está unido a la posición 3 del anillo de fenilo, y R^g y R^h son, de manera independiente, metilo, cloro, trifluorometilo o trifluorometoxi y la estereoquímica en *C es (*R*). En otra realización más dentro de este grupo, el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las estructuras (a)-(e), donde el grupo R^g está unido a la posición 3 del anillo fenilo. En otra realización dentro de este grupo, el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las estructuras (a)-(e), donde el grupo R^g está unido a la posición 3 del anillo de fenilo y la estereoquímica en *C es (*R*).

(K) En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I):



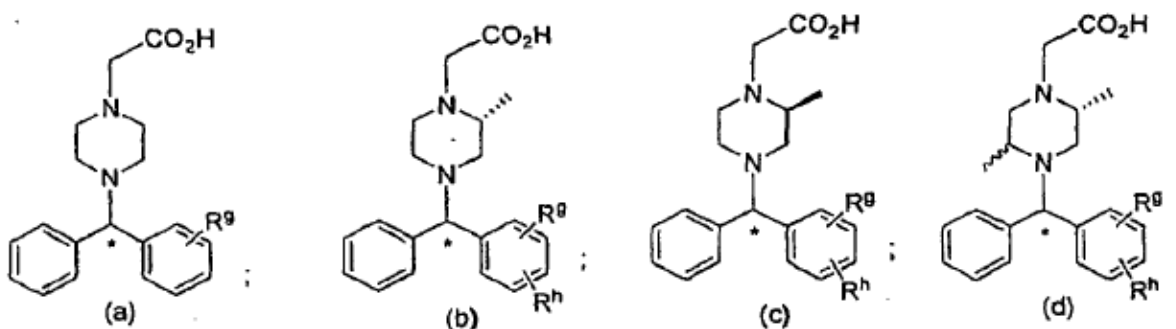
en la que:

R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo;

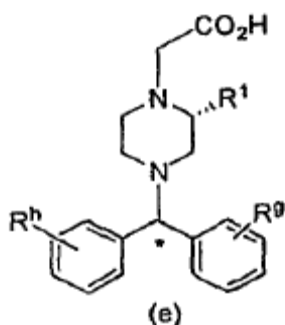
R^3 es hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo, cada anillo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcroxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcroxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcroxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l que se selecciona, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcroxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcroxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, a condición de que cuando R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean hidrógeno, R^g , R^h o R^i no se seleccionen, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo. En una realización dentro de este grupo, R^3 y R^1 son hidrógeno, R^g es hidrógeno o halo, y R^h es ciano, heteroarilo (excepto tetrazolilo) o fenilo, cada anillo opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l . En otra realización dentro de este grupo, R^3 y R^1 son hidrógeno, R^g es hidrógeno o halo, y R^i es ciano, heteroarilo (excepto tetrazolilo) o fenilo, cada anillo opcionalmente sustituido con alquilo.

En otra realización dentro de este grupo, el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



o



en las que R^i es hidrógeno o metilo, R^g es ciano, heteroarilo o fenilo, cada anillo está opcionalmente sustituido con alquilo y R^h es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi. En otra realización dentro de este grupo, el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las estructuras (a)-(e), donde el grupo R^g está unido a la posición 3 del anillo de fenilo y R^h es metilo, cloro, trifluorometilo o trifluorometoxi. En otra realización dentro de este grupo, el compuesto de

(L) En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I) donde:

n es 1;

R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar una cadena de -alquileo C_1-C_3 , en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O)n- (donde R es hidrógeno o alquilo y n es 0-2) y además en el que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilo; y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , donde R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcóxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcóxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h y R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k y R^l que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcóxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, condición la de que:

el compuesto de Fórmula (I) no sea ácido 2-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)acético, ácido 2-(4-(4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético, ácido 2-((2*R*,5*S*)-4-((*R*)-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)(3-hidroxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético o ácido 2-((2*R*,5*S*)-4-((*R*)-(4-cianofenil)(3-hidroxifenil)metil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético.

Dentro de esta realización, un grupo de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido. Dentro de esta realización, un grupo de compuestos es aquel en el que cuando Ar^1 y Ar^2 son fenilo, la estereoquímica en el átomo de carbono al portar el grupo Ar^1 y Ar^2 (es decir, $-CR^3Ar^1Ar^2$) es (*R*). Dentro de esta realización, otro grupo de compuestos es aquel en el que cuando Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo o cicloalquilo, a condición de que al menos uno de los grupos Ar^1 y Ar^2 sea cicloalquilo, la estereoquímica en el átomo de carbono al portar el grupo Ar^1 y Ar^2 (es decir, $-CR^3Ar^1Ar^2$) es (*R*). Dentro de esta realización, un grupo de compuestos es aquel en el que cuando Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo o heteroarilo, a condición de que al menos uno de los grupos Ar^1 y Ar^2 sea fenilo, la estereoquímica en el átomo de carbono al portar el grupo Ar^1 y Ar^2 (es decir, $-CR^3Ar^1Ar^2$) es (*S*).

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 son hidrógeno.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi, a condición de que al menos uno de R^1 y R^2 sea distinto de hidrógeno.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es alquilo. Dentro de esta realización, un grupo de compuestos es aquel en el que R^2 es metilo.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan para formar cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi amino, hidroxilo, amino monosustituido o

amino disustituido.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan para formar heterociclilo monocíclico saturado que está opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^1 y R^2 están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, y se combinan para formar una cadena -alquileo C_1-C_2 , en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^3 y R^5 son hidrógeno, R^1 , R^2 y R^4 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , a condición de que al menos uno de R^1 , R^2 y R^4 sea distinto de hidrógeno.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^3 y R^5 son hidrógeno, R^1 , R^2 y R^4 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i y Ar^2 es cicloalquilo, a condición de que al menos uno de R^1 , R^2 y R^4 sea distinto de hidrógeno.

Dentro de esta realización, otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^3 y R^5 son hidrógeno, R^1 , R^2 y R^4 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo, Ar^1 es fenilo y Ar^2 es heteroarilo, cada anillo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , a condición de que al menos uno de R^1 , R^2 y R^4 sea distinto de hidrógeno.

Esquema sintético general

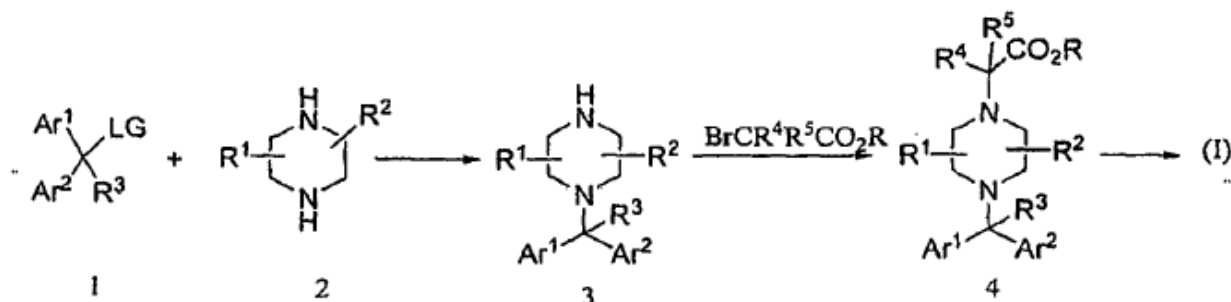
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos representados en los esquemas de reacción mostrados a continuación.

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos bien se pueden obtener de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA) o Sigma (St. Louis, MO), o se preparan mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); "Organic Reactions", Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), "March's Advanced Organic Chemistry", (John Wiley and Sons, IV Edición) y "Larock's Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos procedimientos mediante los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar diversas modificaciones de estos esquemas y se sugerirán a los expertos en la materia que hayan consultado la presente divulgación. Si se desea, los materiales de partida y productos intermedios, y los productos finales de la reacción se pueden aislar y purificar usando técnicas convencionales que incluyen, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferentemente de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, lo más preferentemente, a aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los compuestos de Fórmula (I) donde Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en el Sumario de la invención se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema A.

Esquema A



El tratamiento de un compuesto de fórmula 1 en la que LG es un grupo saliente adecuado tal como halo, tosilato, mesilato, triflato y similares, y Ar^1 , Ar^2 y R^3 son como se han definido en el Sumario de la invención con una piperazina de fórmula 2 donde R^1 y R^2 son como se han definido en el Sumario de la invención, proporciona un compuesto de fórmula 3. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tolueno y similares (con o sin una base tal como trietilamina o diisopropilamina) y tiene lugar tras el calentamiento a una temperatura adecuada de 70 a 150 °C.

Los compuestos de fórmula 1 bien se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1 donde LG es halo se pueden preparar mediante la reducción de un compuesto de cetona de fórmula Ar^1COAr^2 con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio y similares, en un disolvente de alcohol orgánico adecuado tal como metanol, etanol y similares, proporcionando el correspondiente alcohol de fórmula $Ar^1C(OH)Ar^2$ que, tras el tratamiento con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tetrabromuro de trifenilfosfina/carbono y similares, proporciona el compuesto de fórmula 1 donde LG es halo. Como alternativa, $Ar^1C(OH)Ar^2$ se puede tratar con cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido trifílico en condiciones bien conocidas en la técnica, proporcionando un compuesto de fórmula 1 donde LG es mesilato, tosilato o triflato, respectivamente. Los compuestos de fórmula Ar^1COAr^2 se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la acilación de Ar^1 , donde Ar^1 es un anillo arilo o heteroarilo, con un grupo Ar^2COCl en condiciones de reacción de acilación de Fridel-Crafts.

Los compuestos de fórmula $Ar^1C(OH)Ar^2$ bien se encuentran disponibles en el mercado o también se pueden preparar mediante el tratamiento de un aldehído de la fórmula Ar^1CHO con un reactivo de Grignard de fórmula Ar^2MgX donde X es de halo en condiciones bien conocidas en la técnica. Los compuestos de fórmula Ar^1COAr^2 y $Ar^1C(OH)Ar^2$ tales como (2-bromofenil)(fenil)metanona, 4-bromobenzofenona, 2-fluorobenzofenona, 2,4-difluorobenzofenona, (4-fluorofenil)(fenil)metanona, 2-(trifluorometil)benzofenona, 3-(trifluorometil)benzofenona, 4-(trifluorometil)benzofenona, 3,4-diclorobenzofenona, 4-cloro-benzofenona, 2-hidroxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, 3-hidroxibenzofenona, 5-cloro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona, 4-hidroxibenzofenona, 2-hidroxi-5-metil-benzofenona, ácido 3-benzoilbenzoico, ácido 4-benzoilbenzoico, 4-benzoilbifenilo, 4-morfolino-benzofenona, 4-amino-3-nitrobenzofenona, 3-nitro-benzofenona, 2-cloro-5-nitro-benzofenona, 4-nitro-benzofenona, 2-amino-5-nitro-benzofenona, 2-amino-benzofenona, 3,4-diamino-benzofenona, 2-amino-5-cloro-benzofenona, 4-aminobenzofenona, 4-(dimetilamino)-benzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona, 4-metoxi-benzofenona, 2-metilbenzofenona, 3-metil-benzofenona, (2,4-dimetil-fenil)(fenil)metanona, 4-metilbenzofenona, 3-cloro-benzofenona, 3,4-difluorobenzofenona, 4-cianobenzofenona, (3-aminofenil)(fenil)metanona, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il(fenil)metanona, 3,4-dihidroxibenzofenona, 4-fluorobenzofenona, ácido 2-benzoilbenzoico, 2-benzoil-naftaleno, 4-cloro-3-nitro-benzofenona, 3,4-dimetilbenzofenona, 2,5-difluoro-benzofenona, 1,4-dibenzoil-benceno, 4-etilbenzofenona, 3,5-bis(trifluorometil)-benzofenona, 3-amino-benzofenona, 2-metoxi-benzofenona, 1-naftil-fenilcetona, 2,3-difluoro-benzofenona, 3,5-difluorobenzofenona, 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzofenona, 4-fluoro-3-(trifluoro-metil)benzofenona, 4-benzoil-4'-bromobifenilo, 6-benzoil-2-naftol, 2-amino-4-metilbenzofenona, 5-cloro-2-(metilamino)benzofenona, 2,5-dimetil-benzofenona, metil-2-benzoilbenzoato, 4-benciloxibenzofenona, 5-cloro-2-hidroxibenzofenona, 2-(3-benzoilfenil)propionitrilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)-benzofenona, 4-(dietilamino)-benzofenona, 3-bromobenzofenona, 2-ciano-benzofenona, 4-etoxi-2-hidroxibenzofenona, 2-clorobenzofenona, (4-clorofenil)(fenil)metanol, (3-clorofenil)(fenil)metanol, (4-bromofenil)(fenil)metanol, (3-trifluorometilfenil)(fenil)metanol, (4-trifluoro-metilfenil)(fenil)metanol, 4,4'-difluorobenzhidrol, 4,4'-diclorobenzhidrol, 2-metilbenzhidrol, 4-clorobenzhidrol, 4-metilbenzhidrol, 4,4'-bis(dimetilamino)benzhidrol, 4,4'-dimetoxi-benzhidrol, 4,4'-dimetoxibenzhidrol, 2-(trifluorometil)benzhidrol, 3-(trifluorometil)-benzhidrol, 4-metoxibenzhidrol, 4-(trifluorometil)benzhidrol, 4,4'-dimetilbenzhidrol y di[3,5-di(trifluorometil)fenil]-metanol, bis(4-dietilaminofenil)-metanol se encuentran disponibles en el mercado en Lancaster Synthesis Ltd.; Fluka Chemie GmbH; Aldrich Chemical Company, Inc.; Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company; Acros Organics USA; Maybridge; o VWR International.

El tratamiento del compuesto 3 con bromoacetato en el que R es alquilo, preferentemente metilo, etilo, *terc*-butilo y similares proporciona un compuesto de fórmula 4. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA y similares, y en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno y similares. A continuación, la hidrólisis ácida o básica del grupo éster en 4 proporciona el compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos de fórmula 4 se pueden modificar adicionalmente antes de convertirlos un compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4 donde Ar^1 o Ar^2 está sustituido con un grupo halo con alquínilo, arilo o ácidos heteroarilborónicos en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, proporcionando un compuesto correspondiente de fórmula 4 donde Ar^1 o Ar^2 está sustituido con alquínilo, arilo o heteroarilo, respectivamente. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de catalizadores de paladio comunes tales como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3 , $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ y similares, y una base débil tal como Na_2CO_3 y similares, en una mezcla de disolventes de agua y un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, *p*-dioxano, DMF, THF y similares. La reacción generalmente se calienta hasta un intervalo de temperaturas de 70-130 °C (baño de aceite o irradiación de microondas). A continuación, la hidrólisis ácida del grupo éster en 4 proporciona el compuesto de Fórmula (I).

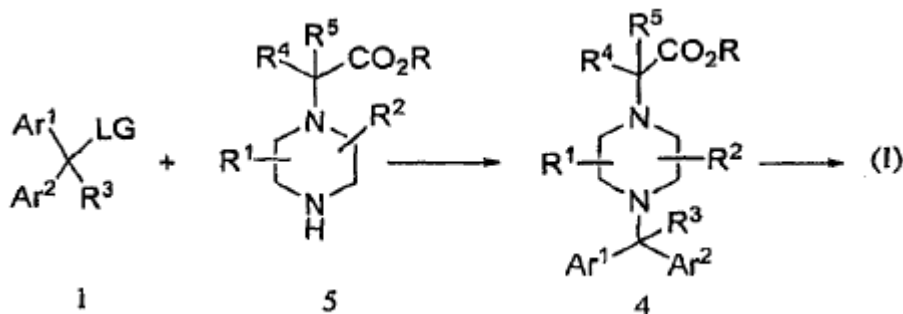
Como alternativa, la transformación anterior se puede llevar a cabo en condiciones de reacción de acoplamiento de Stille. En condiciones de reacción de Stille, el compuesto 4, donde Ar^1 o Ar^2 está sustituido con un grupo halo, se trata con alquínilo, arilo, derivados de heteroariltributilestaño (o trimetilestaño), proporcionando un compuesto de fórmula 4 donde Ar^1 o Ar^2 está sustituido con anillo alquínilo, arilo o heteroarilo, respectivamente. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de catalizadores de paladio comunes tales como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3 , $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ y similares, y con o sin ligandos adicionales tal como tBu_3P , Ph_3P , Ph_3As y similares, en un disolvente orgánico adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, *p*-dioxano, DMF, THF y similares. La temperatura de reacción varía de 20 a 150 °C (TA, baño de aceite o irradiación de microondas). A continuación, la hidrólisis ácida del grupo éster en 4 proporciona el compuesto de Fórmula (I). Como alternativa, la transformación anterior se puede llevar a cabo en condiciones de reacción de acoplamiento de Negishi o de Sonogashira (donde Ar^1 o Ar^2 se sustituye con alquino terminal).

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), en la que Ar^1 o Ar^2 está sustituido con amino monosustituido o amino disustituido como se ha definido en el Sumario de la invención, se pueden preparar a partir de un compuesto correspondiente de Fórmula (I), donde Ar^1 o Ar^2 está sustituido con un grupo nitro, primero mediante la reducción del grupo nitro en un grupo amino y luego mediante alquilación, arilación, sulfonilación o acilación del grupo amino en condiciones bien conocidas en la técnica. El amino monosustituido se puede convertir en el amino disustituido, si se desea, mediante alquilación, arilación, sulfonilación o acilación del amino monosustituido. Por lo general, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio y similares, y un catalizador tal como 18-corona-6 en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y similares. Los compuestos de Fórmula (I), donde Ar^1 o Ar^2 está sustituido con alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi o aminoalcoxi, se pueden preparar mediante el tratamiento de un compuesto correspondiente de Fórmula (I), donde Ar^1 o Ar^2 está sustituido con hidroxilo con un haluro de alquilo, haluro de alcoxi, haluro de aminoalquilo o haloalquilo en presencia de una base.

El experto en la materia reconocerá que las transformaciones anteriores también se podrían llevar a cabo en etapas anteriores del procedimiento sintético en base a la viabilidad de las transformaciones.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I), en la que Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido en el Sumario de la invención, se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema B.

Esquema B



Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I), en la que Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido en el Sumario de la invención se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 5, proporcionando un compuesto de fórmula 4 que luego se convierte en un compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina y similares, en un disolvente orgánico adecuado. Los compuestos de fórmula 5 se pueden preparar a partir de piperazinas disponibles en el mercado como se ha descrito anteriormente.

Utilidad

El receptor de NMDA es fundamental para una amplia selección de procesos del SNC, y participa en una variedad de estados patológicos en seres humanos u otras especies. La acción de los transportadores de GlyT1 afecta a la concentración local de glicina alrededor de los receptores de NMDA. Los inhibidores selectivos de GlyT1 ralentizan la eliminación de la glicina de la sinapsis, haciendo que se eleve el nivel de glicina sináptica. Esto a su vez aumenta la ocupación del sitio de unión de glicina en el receptor de NMDA, lo que aumenta la activación del receptor de NMDA tras la liberación de glutamato de la terminación presináptica. Dado que se necesita una cierta cantidad de glicina para el funcionamiento eficaz de los receptores de NMDA, cualquier cambio en la concentración local puede afectar la neurotransmisión mediada por NMDA. Los cambios en la neurotransmisión mediada por NMDA se han implicado en ciertos trastornos neuropsiquiátricos tales como demencia, depresión y psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastornos de aprendizaje y memoria, por ejemplo, trastornos de déficit de atención y autismo.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de la neurotransmisión glutamatérgica, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general e inducido por sustancias o inducido por fármacos (fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes, y cocaína), trastorno psicosispsicótico, psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos "del espectro esquizofrénico" tales como trastornos de la personalidad esquizoides o esquizotípicos, o enfermedad asociada a la psicosis (tales como depresión grave, trastorno maniaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés post-traumático), incluyendo tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multi-infarto, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno agudo de estrés, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debida a una afección médica general; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o privación de sustancias, incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos; depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias; trastornos de aprendizaje, trastorno generalizado del desarrollo, incluyendo trastorno autista, trastornos de atención, incluyendo trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de conducta; trastornos relacionados con los receptores de NMDA, tales como autismo, depresión, olvido benigno, trastornos del aprendizaje en niños y la lesión craneal cerrada; trastornos del movimiento, incluyendo acinesias y síndromes rígidos acinéticos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear I progresista, atrofia de múltiples sistemas, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-ELA-demencia y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicamentos (tales como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad incluyendo temblores; discinesias [incluyendo temblores (tal como temblor en reposo, temblor postural y; temblor de intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea y hemibalismo inducido por fármacos), mioclono (incluyendo mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y distonía focal tal como blefaroespasmio, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico del escribiente y distonía hemipléjica); incontinencia urinaria; daño neuronal incluyendo lesiones oculares, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, deterioro y pérdida de audición, y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño incluyendo insomnio y narcolepsia.

Entre los trastornos anteriores, son de particular importancia el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del aprendizaje, trastorno generalizado del desarrollo, incluyendo trastorno autista, trastornos de atención, incluyendo trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos autistas incluyendo trastorno de Tourette, trastornos de ansiedad, incluyendo fobia y trastorno de estrés postraumático, trastornos cognitivos asociados con la demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, espasticidad, mioclonías, espasmos musculares, zumbido de oídos, y deterioro y pérdida de audición.

En una realización específica, la presente memoria descriptiva desvela un procedimiento para el tratamiento de trastornos cognitivos que comprende: administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Los trastornos cognitivos particulares son demencia, delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos cognitivos como la demencia, delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos cognitivos" incluye el tratamiento de los trastornos mentales que aparecen en el DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos de los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión "trastornos cognitivos" pretende incluir trastornos similares a los que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente memoria descriptiva desvela un procedimiento para el tratamiento de trastornos de ansiedad que comprende: administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Los trastornos de ansiedad particulares son trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y ataque de pánico. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye los trastornos de ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y ataque de pánico. Como se usa en la presentememoria, la expresión "trastornos de ansiedad" incluye el tratamiento de los trastornos mentales que aparecen en el DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos de los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión "trastornos de ansiedad" pretende incluir trastornos similares a los que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente memoria descriptiva desvela un procedimiento para tratar la esquizofrenia o la psicosis que comprende: administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Las patologías de esquizofrenia o psicosis particulares son esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada, y trastorno psicótico inducido por sustancias. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada, y trastorno psicótico inducido por sustancias. Como se usa en la presentememoria, la expresión "esquizofrenia y psicosis" incluye el tratamiento de los trastornos mentales que aparecen en el DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos de los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión "esquizofrenia y psicosis" pretende incluir trastornos similares a los que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente memoria descriptiva proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas que comprende: administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Los trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas particulares son demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias; y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias; y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas" incluye el tratamiento de los trastornos mentales que aparecen en el DSM-IV-TR. El experto en la materia reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos de los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión "trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas" pretende incluir trastornos similares a los que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

Ensayos

La actividad inhibidora de GlyT1 de los compuestos de la presente invención se puede ensayar mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en el siguiente Ejemplo 1 de trabajo.

Administración y composición farmacéutica

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que tengan utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula (I) pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se pueden administrar en una sola o múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1.000 miligramos del principio activo, en particular de aproximadamente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1.000 miligramos del principio activo. La cantidad real del compuesto de la presente invención, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad por tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán como composiciones farmacéuticas por una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La manera preferida de administración es la oral usando una pauta conveniente de dosificación diaria, que se pueda ajustar de acuerdo con el grado de dolencia. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran una baja biodisponibilidad en base al principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar aumentando el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nm, en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de EE.UU. Nº 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido, dando una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente elevada.

En general, las composiciones se componen de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, adyuvantes de administración y no afectan adversamente al beneficio terapéutico del compuesto de Fórmula (I). Dicho excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, excipiente gaseoso que esté generalmente disponible para un experto en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de la presente invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son el nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, XVIII ed., 1990).

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la materia. Por lo general, la formulación contendrá, en porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de Fórmula (I) basado en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel del aproximadamente 1-80 % en peso.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Dicho/s otro/s fármaco/s se puede administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención simultáneamente a uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administran en diferentes programas que se superponen. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando se usa cada uno individualmente.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más otros compuestos activos. Del mismo modo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usen en la prevención, tratamiento, control, mejoría o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente

usadas para ellos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente a uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que también

5 contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención. La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno.

En una realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con agentes contra el Alzheimer, inhibidores de la β -secretasa, inhibidores de la γ -secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE incluyendo ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloides. En otra realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos, ciclopirononas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2, antagonistas de PDE10 y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidone, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclonazepam, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclon, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, kanilcipromaina, trazodona, triazolam, trepam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se usan comúnmente en una forma no salina.

En otra realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un compuesto de las clases de agente neuroléptico fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es la clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan en combinación con el presente compuesto, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. La perfenazina, el clorprotixeno, la clozapina, el haloperidol, la pimozida y la risperidona se usan comúnmente en una forma no salina. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

En otra realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un agente anti-depresivo o ansiolítico, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de la norepinefrina (incluyendo los tricíclicos de amina terciaria y los tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (IRMAO), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (FLC), agonistas, antagonistas de los receptores adrenérgicos, antagonistas de los receptores de la neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HTA, especialmente agonistas parciales de 5-HTA y antagonistas del factor liberador de corticotropina (FLC). Los agentes específicos

incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida, venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

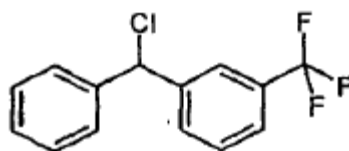
Ejemplos

Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula (I) y productos intermedios (Referencias) se dan para permitir a los expertos en la materia comprender con mayor claridad y poner en práctica la presente invención. No se deben considerar limitantes del ámbito de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

10 Ejemplos sintéticos

Referencia A

Síntesis de 1-(cloro(fenil)metil)-3-(trifluorometil)benceno

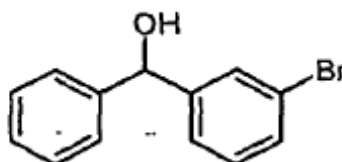


15 A una solución de 3-(trifluorometil)benzidrol (5 ml, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3 ml, 41 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a 50 °C durante 18 h, se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó al vacío, dando el compuesto del título (4,9 g, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (IEN, ión positivo) m/z : 235,0 (M-HCl).

Usando la metodología descrita anteriormente, se preparó 1-(cloro(fenil)metil)-4-(trifluorometil)-benceno.

20 Referencia B

Síntesis de (3-bromofenil)(fenil)metanol



25 A una solución de 3-bromobenzofenona (1,00 g, 4 mmol) en MeOH (15 ml), se añadió borohidruro de sodio (0,3 ml, 8 mmol) en porciones a TA, y se agitó la suspensión a TA durante 1-24 h. Se diluyó la reacción lentamente con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un aceite (0,8 g, 79 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN, ión positivo) m/z : 247,1 (M-OH).

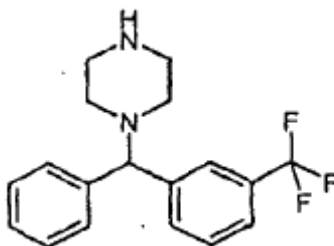
Usando la metodología descrita anteriormente, se prepararon (2-bromofenil)(fenil)metanol, (4-bromofenil)(fenil)metanol y fenil-(3-(trifluorometil)fenil)metanol.

30 Síntesis alternativa

35 A una solución de 3-bromobenzaldehído (15,6 g, 84 mmol) en THF (60 ml), se añadió solución de bromuro de fenilmagnesio 3,0 M en éter dietílico (18 ml, 101 mmol) gota a gota a -78 °C desde un embudo de goteo, y se agitó la reacción a -78 °C o temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h a -78 °C o TA, se diluyó la mezcla de reacción con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución saturada de NaCl, después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó por ISC.

Referencia C

Síntesis de 1-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina

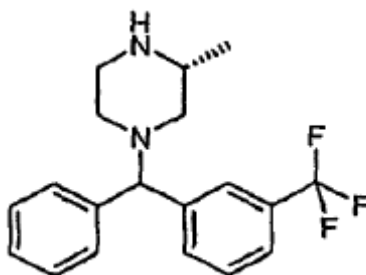


A una solución de fenil(3-(trifluorometil)fenil)metanol (10,0 g, 39,6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se añadió cloruro de tionilo (5,78 ml, 79,3 mmol) gota a gota a TA. Después de la adición, se calentó la reacción hasta 40 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente al vacío y se secó el residuo bajo una bomba de vacío durante 1 h. Se disolvió el residuo en CH_3CN y se añadió a una solución de piperazina (13,7 g, 159 mmol) en CH_3CN , y se calentó hasta 100 °C durante 12 h. Se eliminó el disolvente al vacío, se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (150 ml) y se lavó con NaOH (150 ml). Se secó la capa orgánica con K_2CO_3 o Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto de 1-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)-metil)piperazina (10,8 g, rendimiento del 85,0 %) en forma de un aceite se usó sin purificación adicional, pudiéndose purificar por cromatografía ultrarrápida ISCO usando solución de NH_3 2 N/metanol al 0-15 % en CH_2Cl_2 . EM (IEN, ión positivo) m/z : 321,1 ($M + 1$).

Usando un procedimiento similar a la síntesis de 1-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)-metil)-piperazina, se prepararon 1-((2-bromofenil)(fenil)metil)piperazina y 1-((3-bromofenil)(fenil)-metil)piperazina.

Referencia D

Síntesis de (3*R*)-3-metil-1-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina

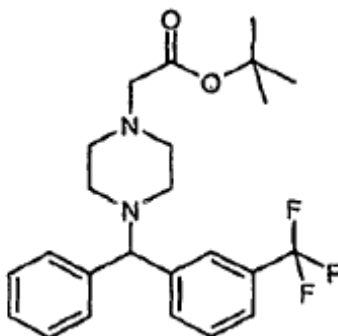


A una solución de (*R*)-(-)-2-metilpiperazina (2,2 g, 22 mmol) en CH_3CN (20 ml), se añadió 1-(cloro(fenil)metil)-3-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 7,4 mmol), y se calentó hasta 100 °C durante 12 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (150 ml) y se lavó con NaOH 1 N (150 ml). Se secó la capa orgánica con K_2CO_3 o Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante ISCO usando solución de NH_3 2 N/MeOH al 0-20 % en CH_2Cl_2 , dando el compuesto del título (2,00 g, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite. EM (IEN, ión positivo) m/z : 335,1 ($M+1$).

Usando un procedimiento similar a la síntesis de (3*R*)-3-metil-1-(fenil(3-(trifluoro-metil)fenil)metil)piperazina, se prepararon (3*R*)-1-((3-bromofenil)(fenil)metil)-3-metil-piperazina y 1-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina.

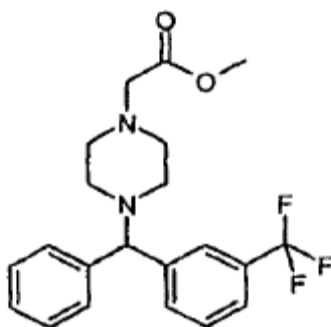
Referencia E

Síntesis de 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo



- 5 A una solución de 1-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina (10,0 g, 31 mmol) en acetonitrilo (60 ml), se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (6,1 ml, 31 mmol) gota a gota con una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 min y se añadió trietilamina (11 ml, 78 mmol). Se añadió agua tras 18 horas, seguida de CH₂Cl₂. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante ISCO usando EtOAc al 0-80 % en hexanos, dando el compuesto del título (9,1 g, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite marrón que solidificó en reposo. EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 435,2 (M+1).

Síntesis alternativa:



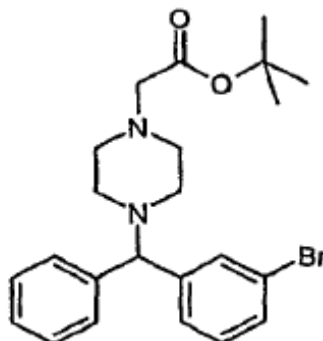
- 10 A una solución de 1-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina (1,70 g, 5,3 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió 2-bromoacetato de metilo (0,49 ml, 5,3 mmol) gota a gota a TA. Se agitó la reacción durante 30 min y se añadió trietilamina (2,2 ml, 16 mmol). Después de agitar durante 18 horas a TA, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con solución saturada de NaCl, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante ISCO usando acetato de etilo al 0-40 % o acetato de etilo al 0-2 % en CH₂Cl₂, dando el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 48 %). EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 393,2 (M+1).

Usando un procedimiento similar a la síntesis de 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo, se prepararon los siguientes compuestos.

- 20 2-(4-((3,5-diclorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo;
 2-(4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo;
 2-(4-((2-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo;
 2-((*R*)-2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo;
 2-((*R*)-4-((3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo;
 25 2-(4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo; y
 2-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo.

Referencia F

Síntesis de 2-(4-(3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo



Procedimiento 1

- 30 A una solución de (3-bromofenil)(fenil)metanol (0,64 g, 2 mmol) en dicloroetano (5 ml), se añadió cloruro de tionilo (0,4 ml, 5 mmol), y se agitó la reacción durante 18 h, se concentró y se añadió a diclorhidrato de piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,7 g, 2 mmol) y DIEA (2 ml, 12 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Tras agitar durante 18 horas a 100 °C, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución saturada de NaCl, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó

mediante ISCO usando EtOAc al 0-50 % en hexanos, dando el producto del título (0,3 g, rendimiento del 28 %). EM (IEN, ión positivo) m/z : 447,22 (M+2).

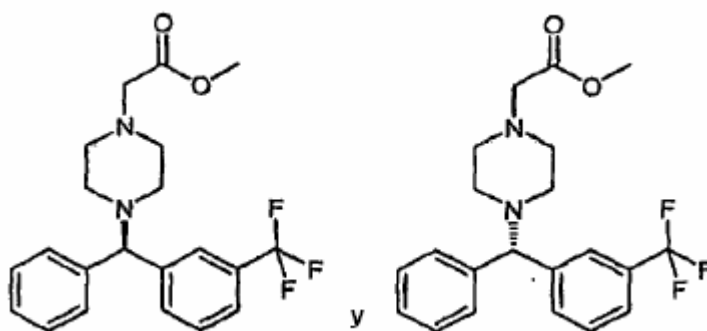
Procediendo como se ha descrito anteriormente, se preparó 2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)-piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo.

5 Procedimiento 2

Usando el procedimiento descrito para el 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)-metil)-piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo, se sintetizó el compuesto del título con 1-((3-bromofenil)(fenil)-metil)piperazina (6,8 g, 21 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (3,3 ml, 21 mmol).

Referencia G

10 Síntesis de (*R*) y (*S*)-metil-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)-acetato



15 A una solución de 1-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina (2,0 g, 6 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió bromoacetato de metilo (0,59 ml, 6 mmol) gota a gota a TA. Se agitó la reacción durante 30 min y se añadió trietilamina (3,6 ml, 26 mmol). Después de agitar durante 18 h a TA, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución saturada de NaCl, después se

Instrumentación y condiciones para la CFS analítica:

20 La CFS analítica era una unidad de CFS Berger con un módulo de control de flujo FCM 1200, un módulo de control de bomba doble y un módulo de columna térmica TCM 2100, una válvula de selección de columna y una válvula de control de disolvente. El sistema de CFS estaba dotado de un detector de matriz de fotodiodos Agilent 1100 con una celda de flujo de alta presión. La unidad de muestreo automático era un HTC PAL (Leap Technologies). Se acopló un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual superior de banco de Waters ZQ con fuente de ionización química a presión atmosférica (IQPA) al sistema de CFS analítica. El programa informático usado en los análisis fue

25 Berger MassWare v 4.01 y MassLynx v 4.0 SP1. La columna empaquetada analítica usada fue Chiralcel OJ-H (Chiral Technologies, 4,6 mm x 150 mm, 5 μm). La fase móvil consistió en dióxido de carbono al 95 % y metanol al 5 %. El caudal total fue de 4,0 ml/min y la temperatura del horno fue de 40 $^\circ\text{C}$.

Preparación de muestras para la CFS preparativa

30 Se tomaron 600 mg de una mezcla de (*R*) y (*S*)-metil-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)-metil)piperazin-1-il)-acetato obtenida anteriormente en 5 ml de metanol y 5 ml de dimetoxietilenglicol (DME) y, a continuación, se añadieron 40 ml de metanol y se filtraron a través de filtros de jeringa de PTFE de 0,45 μm antes de la inyección.

Instrumentación y condiciones para la CFS preparativa:

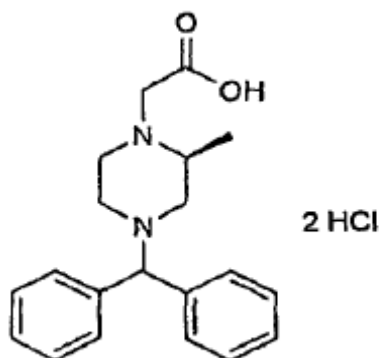
35 La CFS preparativa fue un Berger MultiGram II. Los componentes fueron el módulo de control del separador (SCM)-2500, módulo de control electrónico (ECM)-2500, módulo de suministro de disolvente de dióxido de carbono, sonda de expansión directa Chiller, Detector de longitud de onda variable UV y bomba digital modular (inyector) Cavro XL 3000. El equipo era de Mettler-Toledo Autochem (Newark, DE). El programa informático en la purificación fue Berger CFS PronTo v1.5.305.15. La columna empaquetada preparativa usada fueron dos Chiralcel OJH (Chiral Technologies, 21 mm x 250 mm, 5 μm) linealmente acopladas entre sí. La fase móvil consistió en dióxido de carbono líquido (A) y metanol (B). El procedimiento fue isocrático con una proporción de 92:8 de A:B. El caudal total fue de

40 60 ml/min. Las temperaturas del horno y la columna fueron de aproximadamente 40 $^\circ\text{C}$. La muestra anterior se inyectó cada 224 segundos durante el barrido isocrático. El primer pico de 0,8 g es el isómero (*S*) y el segundo pico

de 0,9 g es el isómero (*R*). EM (IEN, ión positivo) m/z : 393,1 ($M+1$).

Ejemplo 1

Síntesis de diclorhidrato de ácido (*S*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético



5 Etapa 1

Se calentó una mezcla de clorodifenilmetano (404 mg, 1,993 mmol) y (*S*)-(+)-2-metil-piperazina (599 mg, 5,980 μ mol) en 2,5 ml de MeCN hasta 140 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Se evaporó el disolvente y se sometió el residuo sólido a cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc a EtOAc/ NH_3 2 M en MeOH = 100:20), dando una mezcla de dos regioisómeros (*S*)-1-benzhidril-3-metilpiperazina y (*S*)-1-benzhidril-2-metilpiperazina en forma de un sólido blanco. La mezcla de los dos productos se usó directamente en la siguiente Etapa.

Etapa 2

A una solución de una mezcla de (*S*)-1-benzhidril-2-metilpiperazina y (*S*)-1-benzhidril-3-metilpiperazina (490 mg, 1,839 mmol) en 25 ml de MeCN, se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (356 μ l, 2,207 mmol), seguido de la adición lenta de trietilamina (384 μ l, 2,759 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. Se evaporó la solución a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , DCM a DCM/EtOAc = 100:3 a 100:5 a 100:10), dando 2-(4-benzhidril-3-metilpiperazin-1-il)acetato de (*S*)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro y 2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acetato de (*S*)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

Se agitó una solución de 2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acetato de (*S*)-*tert*-butilo (340 mg, 894 μ mol) en 3 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de solución concentrada de HCl (37 %) a TA durante una noche. Se evaporó el disolvente a sequedad y se volcó residuo en éter, dando diclorhidrato de ácido (*S*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético en forma de un sólido blanco. EM (IEN, ión positivo) m/z : 325 ($M+1$).

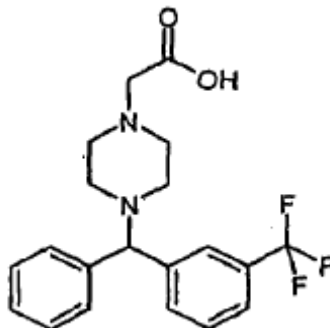
Los siguientes compuestos se prepararon procediendo como se describe en el Ejemplo 1 anterior.

25 diclorhidrato de ácido (*S*)-2-(4-benzhidril-3-metilpiperazin-1-il)acético; EM (IEN, ión positivo) m/z : 325 ($M+1$);
 diclorhidrato de ácido (*R*)-2-(4-benzhidril-3-metilpiperazin-1-il)acético; EM (IEN, ión positivo) m/z : 325 ($M+1$);
 diclorhidrato de ácido (*R*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético; EM (IEN, ión positivo) m/z : 325 ($M+1$);
 ácido (*S*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido (*R*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 30 ácido (*S*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido 2-((2*R*,6*S*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético; y
 una mezcla de diclorhidrato de ácido 2-((2*R*,5*S*)-4-benzhidril-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético y diclorhidrato de
 ácido 2-((2*S*,5*R*)-4-benzhidril-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético, EM (IEN, ión positivo) m/z : 339 ($M+1$).

35

Ejemplo 2

Síntesis de ácido 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético

Procedimiento A

- 5 Se agitó una solución de 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (9,3 g, 21 mmol) en TFA (25 ml, 337 mmol) a 60 °C durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y el producto bruto se purificó por columna SCX, eluyendo con MeOH, seguido de NH₃ 2 N en solución de MeOH, dando el compuesto del título en forma de un racemato (4,5 g, 59 %). EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 379,1 (M+1).

Procedimiento B

- 10 Se calentó una solución de 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de metilo (0,86 g, 2 mmol) e hidróxido de sodio 5 N (0,1 ml, 4 mmol) en MeOH (20 ml) hasta 70 °C durante 1 h. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1 N, y después se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante ISCO eluyendo con MeOH al 0-15 % en diclorometano, dando el compuesto del título (0,7 g, rendimiento del 84 %). EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 379,1 (M+1).

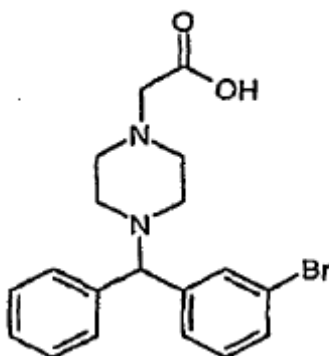
Usando la síntesis similar a la síntesis de ácido 2-(4-(fenil(3(trifluorometil)fenil)-metil)piperazin-1-il)acético en el Procedimiento A, se prepararon:

- ácido 2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 389,1 (M+);
 ácido 2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 389,1 (M+);
 20 ácido 2-(4-((3,5-diclorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 379,0 (M+1); y
 ácido 2-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 311,1 (M+1).

Usando la síntesis similar a la síntesis de ácido 2-(4-(fenil(3(trifluorometil)fenil)-metil)piperazin-1-il)acético del Procedimiento B, se prepararon ácido (*R*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)-fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 379,1 (M+1) y ácido (*S*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 379,1 (M+1).

Ejemplo 3

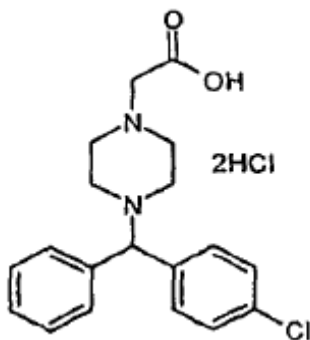
Síntesis de ácido 2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético



A una solución de ácido 2-4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (2,0 g, 4 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (30 ml, 823 mmol), seguida de HCl concentrado (2,0 ml, 55 mmol). Se agitó la reacción a 50 °C durante 6 h y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna SCX eluyendo con metanol, seguido de NH₃ 2 N en solución de MeOH, dando el compuesto del título en forma de un racemato (1,62 g, 93 %). EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 389,1 (M+).

Ejemplo 4

Síntesis de diclorhidrato de ácido 2-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético



A una solución de 2-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (1,0 g, 2 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 549 mmol) seguida de HCl concentrado (1,0 ml, 27 mmol). Se agitó la reacción a 50 °C durante 6 h y se concentró al vacío. El producto bruto se trituró con EtOAc o éter dietílico, se filtró y se secó, dando el compuesto del título (0,8 g, rendimiento del 77 %). EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 345,1 (M+1-2HCl).

Usando un procedimiento similar a la síntesis de diclorhidrato de ácido 2-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético, se prepararon los siguientes compuestos:

diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-((3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 403,1 (M+)-2HCl;

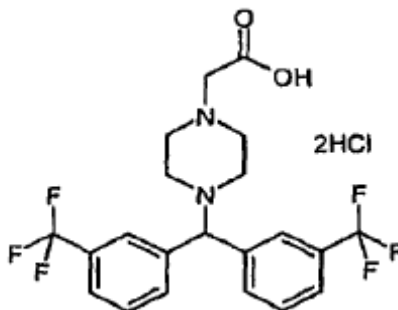
diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 393,1 (M+1)-2HCl;

diclorhidrato de ácido 2-4-((2-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 390,1 (M+1)-2HCl; y

diclorhidrato de ácido 2-4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 379,1 (M+1)-2HCl.

Ejemplo 5

Síntesis de diclorhidrato de ácido 2-4-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético



Etapas

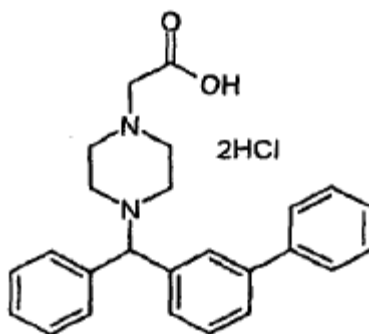
A una solución de 3,3'-bis(trifluorometil)benzofenona (11,4 g, 36 mmol) en MeOH (50 ml), se añadió borohidruro de sodio (1,9 ml, 53 mmol) en porciones a TA. Se agitó la suspensión a TA durante 24 h. Se diluyó la reacción lentamente con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando bis(3-(trifluorometil)fenil)metanol (10,8 g, rendimiento del 94 %). El aceite bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapas 2

A una solución de bis(3-(trifluorometil)fenil)metanol (1,1 g, 3,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió cloruro de tionilo (0,50 ml, 6,9 mmol) gota a gota a TA. Se agitó la reacción a 50 °C durante 4 h, se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó al vacío, dando clorobis(3-(trifluorometil)fenil)metano bruto. Se añadió el clorobis(3-(trifluorometil)fenil)metano bruto a una solución de piperazina (0,81 ml, 10 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se calentó hasta 100 °C durante 18 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (150 ml) y se lavó con NaOH 1 N (150 ml). Se secó la capa orgánica con K_2CO_3 , se filtró y se concentró, dando 1-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina. Se disolvió el 1-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazina bruto en acetonitrilo (10 ml) y bromoacetato de *tert*-butilo (0,55 ml, 3,4 mmol), y se añadió trietilamina (0,96 ml, 6,9 mmol). Se agitó la solución durante 4 h, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaCl, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó mediante ISCO usando EtOAc al 0-50 % en hexanos, dando 2-(4-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,86 g, rendimiento del 50 %). EM (IEN, ión positivo) m/z : 503,1 ($M + 1$), que después se convirtió en el compuesto del título procediendo como se describe en el Ejemplo 4 anterior.

Ejemplo 6

Síntesis de diclorhidrato de ácido 2-(4-((3-bifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético



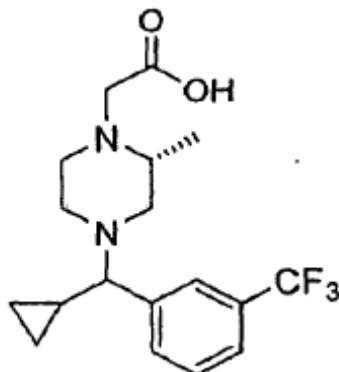
Se calentó una mezcla de 2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,31 g, 0,70 mmol), ácido fenilborónico (0,085 g, 0,70 mmol), carbonato de sodio monohidratado (0,077 ml, 1,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,80 g, 0,70 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (2 ml) hasta 120 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaCl, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó mediante ISCO usando EtOAc al 0-50 % en hexanos, dando 2-(4-((3-bifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,28 g, rendimiento del 91 %). EM (IEN, ión positivo) m/z : 443,2 ($M + 1$), que después se convirtió en el compuesto del título procediendo como se describe en el Ejemplo 4 anterior.

Procediendo como se describe en el Ejemplo 6 anterior, pero sustituyendo el 2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo con 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo y el ácido fenilborónico con ácido 2-ilborónico, se proporcionó 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(tiofen-2-il)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo, que se convirtió en ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(tiofen-2-il)fenil)metil)piperazin-1-il)acético como se describe en el Ejemplo 4 anterior.

Procediendo como se describe en el Ejemplo 6 anterior, pero sustituyendo el 2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo con 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato y tratándolo con ácido fenilborónico, ácido 2-metilfenilborónico, ácido 3-metilfenilborónico y ácido 4-metilfenilborónico, se proporcionaron ((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(4-bifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo, ((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(4-(2-metilfenil)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo, ((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(4-(3-metilfenil)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo y ((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(4-(4-metilfenil)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo respectivamente, que se convirtieron en ácido [(*R*)-4-((*R*)-bifenil-4-il-fenil-metil)-2-metil-piperazin-1-il]-acético; ácido [(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(2'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético; ácido [(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(3'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético; y ácido [(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(4'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético respectivamente, como se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 7

Síntesis de ácido 2-((*R*)-4-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético

**Etapas 1**

- 5 A 3-(trifluorometil)benzaldehído (3,48 g, 20 mmol) (destilado azeotrópicamente con benceno) a 0 °C, se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 24 mmol) gota a gota, y se agitó la solución resultante a 0 °C durante 1 h. Se inactiva la mezcla de reacción con NH₄Cl ac., se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a sequedad. La cromatografía en columna (SiO₂, hexano a DCM/hexano = 1:1 a DCM puro) proporcionó (3-bromofenil)(ciclopropil)metanol en forma de un aceite amarillo.

10 **Etapas 2**

A ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metanol puro (3,00 g, 13,9 mmol) a TA, se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,52 ml, 20,8 mmol), y se agitó la solución resultante a TA durante 1 h. Se eliminó el exceso de reactivo por destilación azeotrópica con tolueno, y el 1-(cloro-(ciclopropil)metil)-3-(trifluorometil)benceno bruto se secó adicionalmente a alto vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

15 **Etapas 3**

- Se calentó una mezcla de 1-(cloro-(ciclopropil)metil)-3-(trifluorometil)benceno (2,5 g, 11 mmol) y (*R*)-2-metilpiperazina (3,2 g, 32 mmol) en 30 ml de MeCN hasta 90 °C durante una noche. Se evaporó el disolvente y el residuo sólido se sometió a cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc a EtOAc/NH₃ 2 M en MeOH = 100:20), dando (2*R*)-1-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazina bruta (3,15 g), que se usó directamente en la siguiente Etapa.

Etapas 4

- 25 A una solución de (2*R*)-1-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazina bruta (3,15 g, 105,6 mmol) en 25 ml de MeCN, se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (2,046 ml, 12,67 mmol), seguido de la adición lenta de trietilamina (2,203 ml, 15,837 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano a hexano/EtOAc = 100:5 a 100:10 a 100:30), dando 2-((*R*)-4-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro.

Etapas 5

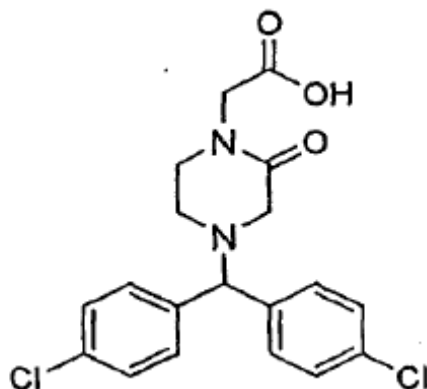
- 30 A 2-((*R*)-4-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (350 mg, 0,849 mmol) en un matraz de 150 ml, se añadieron 3 ml de HCl al 37 %, y se agitó la solución resultante a 50 °C durante 3 h. Cuando la EM-HPLC mostró la conversión completa, se evaporó el disolvente a sequedad a alto vacío, dando diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético (290 mg, rendimiento del 79,6 %) en forma de un sólido blanco. (IEN, ión positivo) *m/z*: 357 (M+1).

- 35 Procediendo como se describe en el Ejemplo 7 anterior, pero sustituyendo el bromuro de ciclopropilmagnesio con bromuro de tiofen-2-il magnesio, se proporcionó ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético, EM (IEN, ión positivo) *m/z*: 399 (M+1).

A continuación, se separó el ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético en los diastereómeros de ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)-metil)piperazin-1-il)acético y ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético.

Ejemplo 8

Síntesis de ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-oxopiperazin-1-il)acético

Etapas 1

- 5 A una solución de clorobis(4-clorofenil)metano (407 mg, 1,5 mmol) en MeCN, se añadió piperazin-2-ona (601 mg, 6,0 mmol), seguida de trietilamina (626 μ l, 4,5 mmol), y se sometió la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Después de enfriar hasta la TA, se evaporó el disolvente a sequedad y se sometió el residuo a cromatografía en columna (SiO_2 , DCM a DCM/MeOH = 100:5), dando 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-2-ona (420 mg) en forma de un sólido blanco.

10 Etapas 2

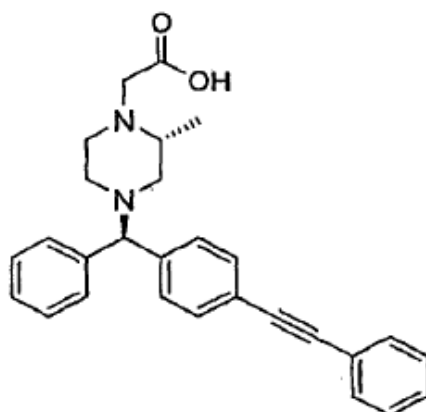
- A una solución de 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-2-ona (180 mg, 537 μ mol) en 10 ml de THF seco, se añadió 2-bromoacetato de metilo (60 μ l, 644 μ mol), seguido de hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (16 μ l, 644 μ mol). Después de agitar a TA durante una noche, se evaporó el disolvente a sequedad y se sometió directamente a cromatografía en columna (SiO_2 , hexano a hexano/EtOAc = 100:5 a 100:10 a 100:20 a 100:30), dando 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-oxopiperazin-1-il)acetato de metilo (160 mg) en forma de un sólido blanco.

Etapas 3

- A una solución de 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-oxopiperazin-1-il)acetato de metilo (160 mg, 393 μ mol) en THF/MeOH/ H_2O = 5:5:1 (5,5 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (49,5 mg, 1,179 mmol), y se agitó la solución resultante durante una noche. Se evaporó el disolvente, se diluyó con agua, se ajustó a pH = 5 con HCl al 10 %, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad a alto vacío. El residuo se cargó en la columna ultrarrápida (SiO_2 , DCM a DCM/MeOH = 100:5 a 100:10 a 100:15 a 100:20), dando ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-oxopiperazin-1-il)acético (136 mg) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 9

Síntesis de ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(4-(2-feniletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético



Etapas 1

Se calentó una mezcla de 2-((*R*)-4-((*S*)-(4-bromofenil)(fenil)metil)-2-metil-piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (459 mg, 0,1 mmol, su preparación sigue los procedimientos generales de la Referencia G), 1-feniletilo (0,137 ml, 1,249 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (946 mg, 2,997 mmol) y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (21,0 mg, 0,030 mmol) hasta 80 °C en atmósfera de N₂ durante 1 h. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano a hexano/EtOAc = 100:10 a 100:15 a 100:20), dando 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-fenil(4-(2-feniletinil)fenil)metil)-piperazin-1-il) acetato de *terc*-butilo (460 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 2

A una solución de 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-fenil(4-(2-feniletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (320 mg, 0,666 mmol) en THF/MeOH/H₂O = 5:5:1 (5,5 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (279 mg, 6,658 mmol), y se agitó la solución resultante durante una noche. Se evaporó el disolvente a sequedad a alto vacío y el residuo se diluyó con agua, se ajustó el pH = 5, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se cargó en la columna ultrarrápida (SiO₂, DCM para DCM/MeOH = 100:5 a 100:10 a 100:15 a 100:20), dando ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-fenil(4-(2-feniletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético (240 mg) en forma de un sólido blanco.

Procediendo como se ha descrito anteriormente, se sintetizaron los siguientes compuestos:

ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(2-piridin-3-iletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético; y
ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(2-piridin-4-iletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético.

Ejemplos biológicos**Ejemplo 1**

Ensayo de captación del transportador de glicina (GlyT1):

In vitro:

El presente ensayo basado en células mide la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la captación de glicina mediante el transportador de glicina de tipo 1. Para el presente ensayo, se usaron células de coriocarcinoma placentario humano (JAR) que expresaban endógenamente el transportador de glicina humano de tipo 1 (GlyT1). Para los ensayos de captación, se cultivaron las células JAR en microplacas de centelleo Cytostar T de 96 pocillos (Amersham Biosciences) en medio RPMI 1640 que contenían suero fetal bovino al 10 % en presencia de penicilina (100 µg/ml) y estreptomycin (100 µg/ml). Se sembraron las células en placas a una densidad de 4 x 10⁴ células/pocillo y se cultivaron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % durante 24 h.

Se retiró el medio de cultivo de la placa Cytostar y se incubaron las células JAR con 30 µl de tampón de captación (NaCl 120 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 10 mM, alanina 5 mM, pH 7,5) con o sin compuesto durante 5 min. A continuación, se añadieron 30 µl de glicina [¹⁴C] (101 mCi/mmol, obtenida en Perkin Elmer) diluida en tampón de captación a cada pocillo, dando una concentración final de 5 µM. Tras incubar a TA durante el tiempo deseado, normalmente 1-2 h, se realizó el recuento de las placas Cytostar selladas de 96 pocillos en un TopCount (Packard). Se determinó la captación inespecífica de la glicina [¹⁴C] en presencia de ALX-5407 frío 10 µM (Sigma).

Se generaron curvas de Cl₅₀ a partir de los datos primarios recogidos en el TopCount y se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros usando la herramienta de análisis de datos interna Activity Base. Los compuestos específicos de la presente invención resultaron tener un valor de Cl₅₀ inferior a aproximadamente 10 micromolar.

En la siguiente tabla, se proporciona el valor de Cl₅₀ aproximado de una serie representativa de compuestos de Fórmula (I) del presente ensayo.

Comp. N°	Cl ₅₀ (nM)	Comp. N°	Cl ₅₀ (nM)	Comp. N°	Cl ₅₀ (nM)
1	79,1	30	0,934	49	7,2
18	37,6	34	17,8	55A	1,5
20	1,51	38	0,98	75	4,32
21	217	39	2,7	77	41,1
24	3,94	48	2,14	78	4,8
79	1.190	82	2.200	88	134

Ensayo *in vivo*:

5 Se trataron ratas macho Sprague-Dawley (250-300 gramos) con inhibidor de GlyT1 de la Tabla 1, compuesto 3, en hidroxipropilmetilcelulosa al 2 % y Tween 80 al 1 % en agua a dosis que variaban entre 1 y 100 mg/kg por sonda oral. Dos horas después de la administración aguda del compuesto, se recogió LCR y luego se analizó el contenido de glicina mediante HPLC acoplada a un detector de fluorescencia (ESA inc., Chelmsford MA). Los niveles basales de glicina en el LCR de ratas fueron de 0,5 ng/microlitro de LCR o inferiores.

Ejemplos de formulación

A continuación, se presentan formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula (I).

10 Formulación de comprimidos

Se mezclan íntimamente los siguientes ingredientes y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Compuesto de la presente invención	400
Almidón de maíz	50
Croscarmelosa sódica	25
Lactosa	120
Estearato de magnesio	5

Formulación de cápsulas

Se mezclan íntimamente los siguientes ingredientes y se cargan en una cápsula de gelatina dura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Compuesto de la presente invención	200
Lactosa secada por pulverización	148
Estearato de magnesio	2

15

Formulación inyectable

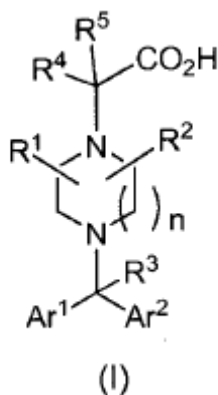
Compuesto de la invención (por ejemplo, el compuesto 1) en HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % en agua desionizada, pH 2,2 con MSA, q.s. hasta al menos 20 mg/ml.

20 La invención anterior se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con el fin de aclarar y facilitar la comprensión. Será evidente para el experto en la materia que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior está concebida para ser ilustrativa y no restrictiva. Así pues, el alcance de la invención no se debe determinar con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de formas equivalentes a las que dichas reivindicaciones dan derecho.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

- 5 n es un número entero de 1 a 3;
 R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a, R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxi, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o
- 10 R¹ y R², cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxi, amino monosustituido o amino disustituido; o
- 15 R¹ y R², cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C₁-C₃ en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O)_{n1}- (en el que R es hidrógeno o alquilo y n₁ es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;
- 20 R³, R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y
- 25 Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, en el que R^g es alquilo, -C=C-R⁶ (en el que R⁶ es arilo o heteroarilo), halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l, que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a condición de que:

- 35 el compuesto de Fórmula (I) no sea ácido 2-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)acético, no sea ácido 2-(4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético, y que cuando R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ sean hidrógeno, Ar¹ sea 4-fluorofenilo y n = 1, entonces Ar² no sea 4-fluorofenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- 40 n es 1;
 R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a, R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxi, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o
- 45 R¹ y R², cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico

saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxi, amino monosustituido o amino disustituido; o R^1 y R^2 , cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C_1-C_3 en la que uno de los átomos de carbono de la

y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , en el que R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 y R^2 son hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R^1 y R^2 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi, a condición de que al menos uno de R^1 y R^2 sea distinto de hidrógeno; o R^1 sea hidrógeno y R^2 sea alquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^1 , R^2 , y R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo, cada fenilo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i .

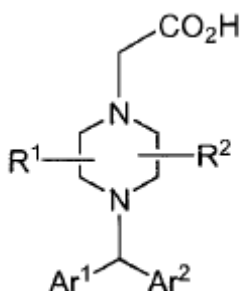
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, R^2 es alquilo, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i ; o R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , y Ar^2 es cicloalquilo; o R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, R^2 es alquilo, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i y Ar^2 es cicloalquilo;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, Ar^1 es fenilo y Ar^2 es heteroarilo, cada anillo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i ; o

R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, R^2 es alquilo, Ar^1 es fenilo y Ar^2 es heteroarilo, cada anillo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i .

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la estructura:

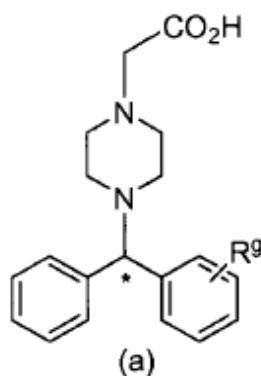


en la que:

R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo; y

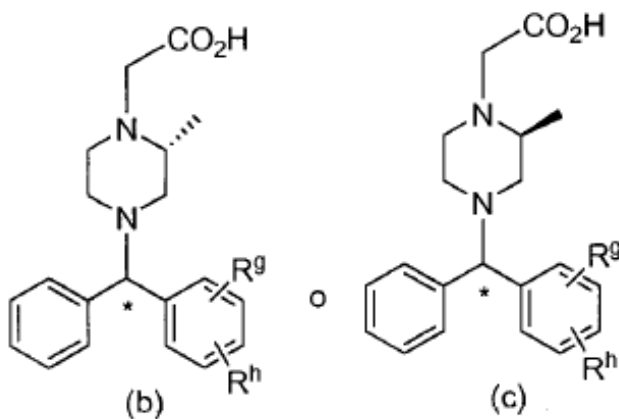
Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo, cada anillo opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i en el que R^g es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la estructura:



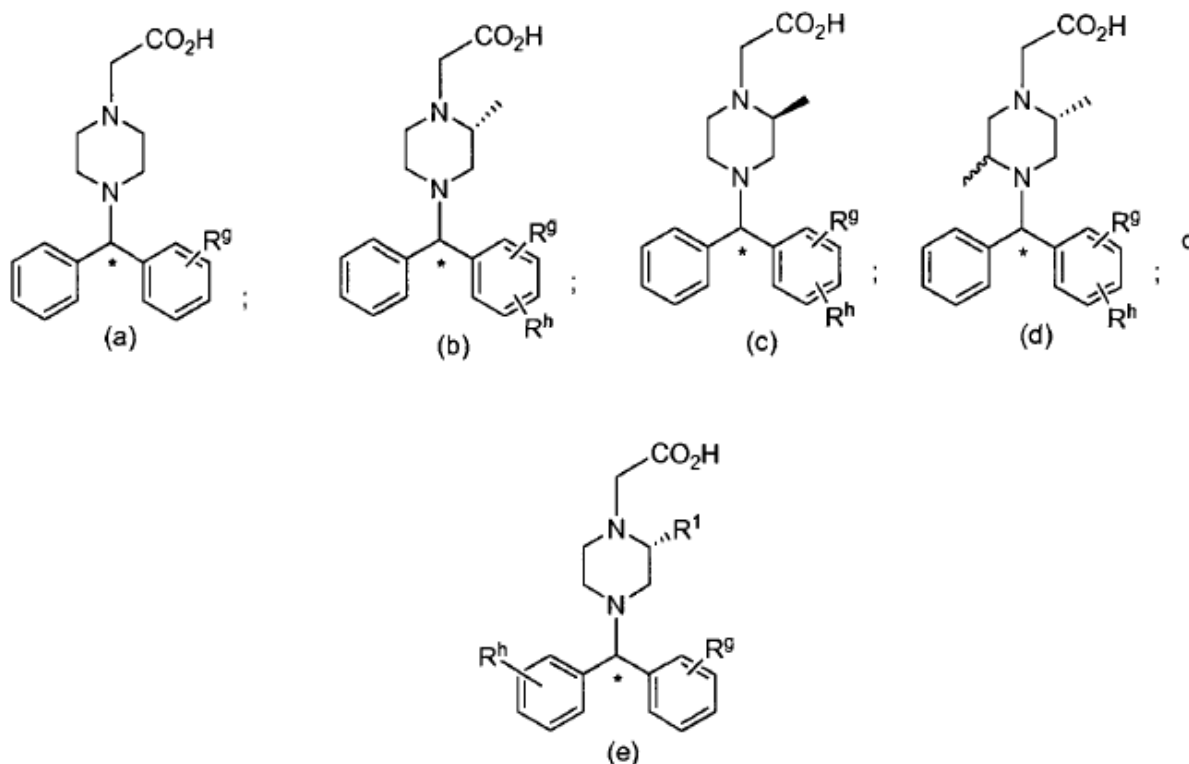
5 R^g es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi que está unido a la posición 3 del anillo fenilo y la estereoquímica en *C es (*R*).

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la estructura:



en las que R^g y R^h son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi.

10 10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



en las que R¹ es hidrógeno o metilo y R^g es ciano, heteroarilo o fenilo, cada anillo de R^g está opcionalmente sustituido con alquilo y R^h es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^g está situado en la posición 3 del anillo fenilo y la estereoquímica en *C es (*R*).

12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de un grupo que consiste en:

ácido (*R*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((3,5-diclorofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((2-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-((3-bifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-((4-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-((3-bromofenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-yodofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(3-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(bifenil-3-il-fenil-metil)-piperazin-1-il)-acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(bifenil-4-il-fenil-metil)-piperazin-1-il)-acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((4-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((4-cianofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((3-clorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido [(*R*)-4-((*R*)-bifenil-3-il-fenil-metil)-2-metil-piperazin-1-il]-acético;

- ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((3-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(2-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(2-bromofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(*m*-tolil)metil)piperazin-1-il)acético;
 5 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-isopropilfenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(tiofen-2-il)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(3-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 10 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-(3-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-(4-(metiltio)fenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-fenil(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 15 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido [(*R*)-4-((*R*)-bifenil-4-il-fenil-metil)-2-metil-piperazin-1-il]-acético;
 ácido {(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(2'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético;
 ácido {(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(3'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético;
 ácido {(*R*)-2-metil-4-[(*R*)-(4'-metil-bifenil-4-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-acético;
 20 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(2,4-difluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(2,4-difluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((*S*)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 25 ácido 2-((*R*)-4-((*R*)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(4-(2-feniletinil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(2-piridin-3-iletinil)fenil)metil)-piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(2-piridin-4-iletinil)fenil)metil)-piperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 30 ácido 2-((*S*)-2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-(4-benzhidril-3-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-benzhidril-3-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((2,5-*trans*)-4-benzhidril-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((2,5-*cis*)-4-benzhidril-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 35 ácido 2-((*R*)-3-metil-4-(fenil(4-difenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(3-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(3-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(4-fluorofenil)(3-(difenil)metil))-(*R*)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 40 ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-((3-bromofenil)(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 45 ácido 2-(4-(bis(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-(tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)-piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*S*)-tiofen-2-il(3-(trifluorometil)fenil)metil)-piperazin-1-il)acético;
 ácido 2-((*R*)-4-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 50 ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;
 ácido (*S*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido (*S*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido (*R*)-2-((*R*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)propanoico;
 ácido 2-((2*R*,6*S*)-4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 55 ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-il)propanoico;
 ácido (*R*)-2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)-2-isopropilpiperazin-1-il)acético;
 ácido 2-(4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-il)acético; y
 ácido 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-1,4-diazepan-1-il)-acético; o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre:

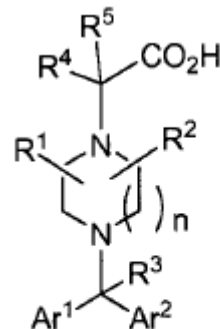
ácido (*R*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 sal diclorhidrato de ácido 2-((*R*)-4-(ciclopropil(3-(trifluorometil)fenil)metil)-2-metilpiperazin-1-il)acético;

y

ácido 2-((*R*)-2-metil-4-((*R*)-fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una mezcla de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de Fórmula (I) como un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición del receptor de GlyT1



(I)

10 en la que:

n es un número entero de 1 a 3;

R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a, R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxi, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R², cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxi, amino monosustituido o amino disustituido; o

R¹ y R², cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C₁-C₃ en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O)n- (en el que R es hidrógeno o alquilo y n es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R³, R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g, R^h o Rⁱ, en el que R^g es alquilo, -C≡C-R⁶ (en el que R⁶ es arilo o heteroarilo), halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y Rⁱ se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g, R^h o Rⁱ está opcionalmente sustituido con R^j, R^k o R^l, que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable,

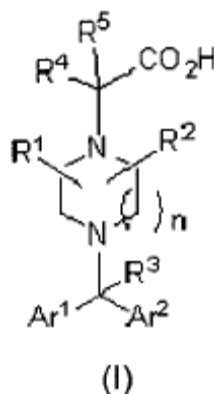
en el que la enfermedad se selecciona de entre esquizofrenia o psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general e inducido por sustancias o inducido por fármacos (fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes, y cocaína), trastorno psicosispsicótico, psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos "del espectro esquizofrénico" tales como trastornos de la personalidad esquizoides o esquizotípicos, o enfermedad asociada a la psicosis (tales como

depresión grave, trastorno maníaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés post-traumático), incluyendo tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multi-infarto, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno agudo de estrés, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debida a una afección médica general; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o privación de sustancias, incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos; depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias; trastornos de aprendizaje, trastorno generalizado del desarrollo, incluyendo trastorno autista, trastornos de atención, incluyendo trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de conducta; trastornos relacionados con los receptores de NMDA, tales como autismo, depresión, olvido benigno, trastornos del aprendizaje en la infancia y la lesión craneal cerrada; trastornos del movimiento, incluyendo acinesias y síndromes rígidos acinéticos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear I progresista, atrofia de múltiples sistemas, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-ELA-demencia y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicamentos (tales como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad incluyendo temblores; discinesias [incluyendo temblores (tal como temblor en reposo, temblor postural y; temblor de intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea y hemibalismo inducido por fármacos), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y distonía focal tal como blefaroespasma, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico del escribiente y distonía hemipléjica); incontinencia urinaria; daño neuronal incluyendo lesiones oculares, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, deterioro y pérdida de audición, y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño incluyendo insomnio y narcolepsia.

16. El compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad según lo definido en la reivindicación 15, en el que el compuesto es cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 2-13 y 15 o una mezcla de un compuesto de la reivindicación 15 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. El compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad según lo definido en la reivindicación 15 o 16, en el que la enfermedad es esquizofrenia o trastorno cognitivo asociado con la esquizofrenia.

18. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

n es un número entero de 1 a 3;

R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que los anillos anteriormente mencionados están opcionalmente sustituidos con R^a , R^b o R^c seleccionados, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, ciano, amino monosustituido o amino disustituido; o

R^1 y R^2 , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar para formar cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado para dar un anillo espiro en el que el cicloalquilo o heterociclilo monocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con R^d , R^e o R^f seleccionado, de manera independiente, entre alquilo, alcoxi, fluoro, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, hidroxilo, amino monosustituido o amino disustituido;

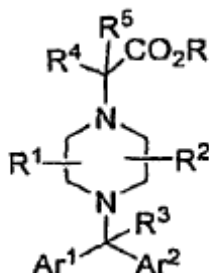
o R^1 y R^2 , cuando están unidos a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 5 o 3 y 6 del anillo de piperazina, se pueden combinar para formar la cadena de -alquileo C_1-C_3 en la que uno de los átomos de carbono de la cadena de alquileo está opcionalmente reemplazado por un -NR-, -O-, -S(O) n_1 - (en el que R es hidrógeno o alquilo y n_1 es 0-2) y además en la que uno o dos átomos de hidrógeno de la cadena de alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos alquilos;

R^3 , R^4 y R^5 son, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, fluoro o fluoroalquilo; y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que cada anillo anteriormente mencionado está opcionalmente sustituido con R^g , R^h o R^i , en el que R^g es alquilo, -C=C- R^6 (en el que R^6 es arilo o heteroarilo), halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino, y R^h y R^i se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, en los que el anillo aromático o alicíclico de R^g , R^h o R^i está opcionalmente sustituido con R^j , R^k o R^l , que se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino;

que comprende

(a) hidrolizar el grupo éster de un compuesto de fórmula:



en la que R es alquilo y los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar^1 y Ar^2 son como se han definido anteriormente; en condiciones de reacción de hidrólisis ácidas o básicas;

(b) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Ar^1 y Ar^2 para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);

(c) formar opcionalmente una sal de adición de ácido del compuesto de Fórmula (I) obtenido en la Etapa (a) y/o (b) anterior;

(d) separar opcionalmente los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) obtenido en la Etapa (a), (b) y/o (c) anterior;

a condición de que (i) cuando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 sean hidrógeno y Ar^1 sea fenilo, entonces Ar^2 no sea fenilo o 4-clorofenilo; y (ii) cuando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 sean hidrógeno y Ar^1 sea 4-fluorofenilo y $n = 1$, entonces Ar^2 no sea 4-fluorofenilo.

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que:

R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo;

R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, y

Ar^1 y Ar^2 son, de manera independiente, fenilo, estando cada anillo opcionalmente sustituido con R^g o R^h , en el que R^g y R^h son, de manera independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo.

20. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que:

R^1 y R^2 son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo;

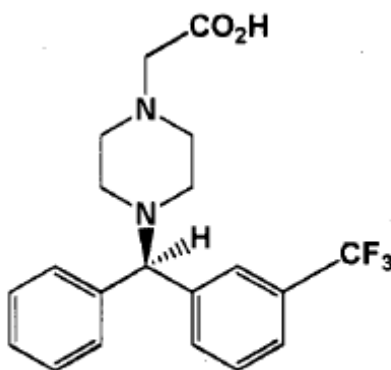
R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno, y

Ar¹ y Ar² son, de manera independiente, fenilo, estando cada anillo opcionalmente sustituido con R^g o R^h, en el que R^g y R^h son, de manera independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, alcoxi, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo, y la estereoquímica en el átomo de carbono que porta el grupo R³, Ar¹ y Ar² es (*R*).

5 21. Un medicamento que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 en combinación con un agente antipsicótico.

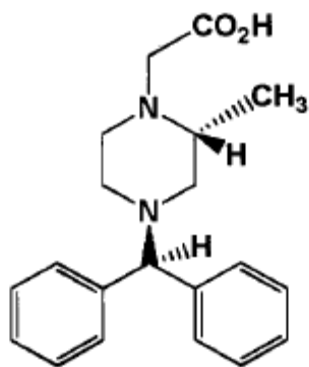
10 22. El medicamento de la reivindicación 21, en el que el agente antipsicótico se selecciona de entre acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

23. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es ácido (*R*)-2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)metil)piperazin-1-il)acético (Fórmula A)



A

o ácido (*R*)-2-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-il)acético (Fórmula B)



B ;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del los mismo.