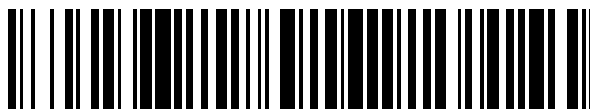


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 148**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01)
C07C 271/62 (2006.01)
C07C 271/00 (2006.01)
C07D 203/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2013 PCT/US2013/020551**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13103973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2013 E 13733636 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2800565**

54 Título: **Compuestos de carbamato y métodos para fabricarlos y usarlos**

30 Prioridad:

06.01.2012 US 201261631558 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2020

73 Titular/es:

**LUNDBECK LA JOLLA RESEARCH CENTER, INC.
(50.0%)
10835 Road to the Cure, Suite 250
San Diego, CA 92121, US y
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CISAR, JUSTIN, S.;
GRICE, CHERYL, A.;
JONES, TODD, K.;
NIPHAKIS, MICAH, J.;
CHANG, JAE, WON;
LUM, KENNETH, M. y
CRAVATT, BENJAMIN, F.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 793 148 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

Compuestos de carbamato y métodos para fabricarlos y usarlos

Antecedentes

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

Por ejemplo, los compuestos moduladores de MAGL pueden ser útiles para estimular las actividades de señalización mediadas por 2-AG y los trastornos asociados con dichas actividades de señalización, que incluyen el dolor, la inflamación, los trastornos metabólicos y similares.

Sin embargo, hasta la fecha los compuestos moduladores de MAGL generalmente han carecido de la selectividad requerida para un uso general como agentes farmacéuticamente aceptables *in vivo*, en particular, agentes que sean selectivos frente a la ácido graso amida hidrolasa (FAAH), una importante enzima que hidroliza la *N*-araquidonoil etanolamida (AEA). La alteración genética o farmacológica de la FAAH puede provocar uno o más efectos de comportamiento dependientes de cannabinoides, por ejemplo, inflamación, ansiedad, depresión o una reducción en la sensación del dolor.

Además, en fechas recientes se ha descubierto que MAGL y sus productos de ácido graso libre están sobrerregulados en células de cánceres agresivos y en tumores primarios, en los cuales regula una red de ácidos grasos que estimula la migración de las células del cáncer y el crecimiento tumoral. Por tanto, pueden ser útiles nuevos inhibidores selectivos de la MAGL en el tratamiento de cánceres.

El dominio α - β -hidrolasa 6 de serina hidrolasa (ABHD6) es otro mediador de lípidos y también puede controlar la acumulación y la eficacia de 2-AG en los receptores de cannabinoides. El ABHD6 también puede ser una etapa limitante de la velocidad de la señalización de 2-AG y, por tanto, es un miembro del sistema de señalización de endocannabinoides. Por tanto, ABHD6 también puede ser una diana útil para trastornos dependientes de cannabinoides, por sí solo o junto con MAGL y/u otra serina hidrolasa.

El documento DE 1802739 A1 describe trifluorometilfenilcarbamatos para su uso como biocidas en el control de plagas. El documento RU 2167150 C2 describe derivados de carbamato fluorados para su uso como antibióticos de amplio espectro. El documento WO 89/11794 A1 describe derivados de carbamato como inhibidores del crecimiento vegetal. El documento WO 2011/151808 A1 describe derivados de hexafluoroisopropilcarbamato como inhibidores de MAGL. El documento WO 2010/056309 A2 describe derivados de carbamato, en los que el átomo de nitrógeno es parte de un anillo de piperidina o piperazina, como inhibidores de MAGL.

Sumario

La presente invención proporciona un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4. La invención también proporciona una composición farmacéuticamente aceptable como se indica en la reivindicación 5. La invención incluye un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como se indica en la reivindicación 6. También se proporciona un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como un medicamento.

Esta descripción describe, por ejemplo, compuestos y composiciones que pueden ser moduladores de MAGL y/o ABHD6, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación, y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos descritos como al menos un ingrediente activo. La descripción también describe el uso de los compuestos descritos como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la inhibición de la actividad MAGL y/o ABHD6 en animales de sangre caliente, tales como seres humanos.

La descripción también describe un compuesto descrito para su uso en métodos para tratar indicaciones, tales como dolor, cáncer de tumor sólido u obesidad, mediante la administración de dicho compuesto. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

Esta descripción se dirige, al menos en parte, a moduladores o inhibidores de MAGL y/o ABHD6. Por ejemplo, en la presente se describen compuestos capaces de inhibir MAGL y/o ABHD6.

Las características y otros detalles de la descripción se describirán más en concreto a continuación. Antes de ahondar en la descripción, se recogen ciertos términos y expresiones empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben considerarse a la luz del resto de la descripción y

tal como entienden los expertos en la técnica. A menos indique lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos empleados en la presente tienen el mismo significado que el que entienden habitualmente los expertos en la técnica.

Definiciones

- 5 "Tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, una disminución, reducción, modulación o eliminación, que da como resultado la mejora del trastorno, la enfermedad, la afección y similares.

El término "alquenilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-4 átomos de carbono, denominados en la presente alquenilo C₂₋₆ y alquenilo C₃₋₄, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.

El término "alcoxi", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquil-O-). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a grupos alcoxi de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominados en la presente alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₂₋₆, respectivamente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

El término "alcoxialquilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno, unido a un segundo grupo alquilo lineal o ramificado (alquil-O-alquil-). Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a grupos alcoxialquilo en los que cada uno de los grupos alquilo contiene independientemente 1-6 átomos de carbono, denominados en la presente alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, etoximetilo, 2-isopropoxietilo, etc.

El término "alcoxycarbonilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno, unido a un grupo carbonilo (alquil-O-C(O)-). Los ejemplos de grupos alcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a grupos alcoxycarbonilo de 1-6 átomos de carbono, denominados en la presente alcoxycarbonilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos alcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, etc.

El término "alqueniloxi" empleado en la presente se refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquenil-O-). Los ejemplos de grupos alqueniloxi incluyen, pero no se limitan a grupos con un grupo alquenilo de 3-6 átomos de carbono, denominados en la presente alqueniloxi C₃₋₆. Los ejemplos de grupos "alqueniloxi" incluyen, pero no se limitan a aliloxi, buteniloxi, etc.

El término "alquiniloxi" empleado en la presente se refiere a un grupo alquinilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquinil-O-). Los ejemplos de grupos alquiniloxi incluyen, pero no se limitan a grupos con un grupo alquinilo de 3-6 átomos de carbono, denominados en la presente alquiniloxi C₃₋₆. Los ejemplos de grupos alquiniloxi incluyen, pero no se limitan a propiniloxi, butiniloxi, etc.

El término "alquilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a hidrocarburos lineales o ramificados de 1-6, 1-4, o 1-3 átomos de carbono, denominados en la presente alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₃, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

El término "alquilcarbonilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un grupo carbonilo (alquil-C(O)-). Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a grupos alquilcarbonilo de 1-6 átomos, denominados en la presente grupos alquilcarbonilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a acetilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, etc.

El término "alquinilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a grupos lineales o ramificados de 2-6, o 3-6 átomos de carbono, denominados en la presente alquinilo C₂₋₆ y alquinilo C₃₋₆, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

El término "arilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico con 3-14 átomos de carbono que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "carbonilo", tal como se emplea en la presente, se refiere al radical -C(O)-.

El término "ciano", tal como se emplea en la presente, se refiere al radical -CN.

El término "cicloalcoxi", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a oxígeno (cicloalquil-O-). Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen, pero no se limitan a grupos cicloalcoxi de 3-7 átomos de carbono, denominados en la presente grupos cicloalcoxi C₃₋₇. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen, pero no se limitan a ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclohexiloxi, etc.

- 5 El término "cicloalquilo" o la expresión "grupo carbocíclico", tal como se emplean en la presente, se refieren a un grupo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de, por ejemplo, 3-7, 3-6, o 4-6 carbonos, denominados en la presente, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₄₋₆, respectivamente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo o ciclopropilo.

Los términos "halo" o "halógeno", tal como se emplean en la presente, se refieren a F, Cl, Br, o I.

- 10 El término "heteroarilo" o la expresión "grupo heteroaromático", tal como se emplean en la presente, se refieren a un sistema de anillo de 5-6 miembros aromático monocíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo heteroarilo puede estar unido al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen pero no se limitan a furano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, oxadiazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, indazol, pirazol, quinolina, triazol, piridina o pirimidina, etc.

- 15 El término "heterociclilo" o la expresión "grupo heterocíclico" son conocidos en la técnica, y se refieren a estructuras de anillo de 4-7 miembros o estructuras de anillo bicíclicas o espirocíclicas de 8-10 miembros saturadas o parcialmente insaturadas, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, los anillos heterociclilo pueden estar unidos al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Un heterociclo puede estar condensado a uno o más anillos arilo, o anillos saturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a azetidina, benzodioxol, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazindihidrobenzofurano, dihidrofurano, dihidroisobenzofurano, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, indolina, morfolina, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano, oxetano, 2,3-dihidrobenzofurano, piperazina, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tiomorfolina, etc.

El término "heterociclioxi", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo heterociclilo unido a oxígeno (heterocicli-O-).

El término "heteroariloxi", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo heteroarilo unido a oxígeno (heteroaril-O-).

- 30 Los términos "hidroxi" e "hidroxilo", tal como se emplean en la presente, se refieren al radical -OH.

El término "oxo", tal como se emplea en la presente, se refiere al radical =O.

- 35 "Farmacéutica o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alergia u otra reacción contraria cuando se administran a un animal, o a un ser humano, según sea apropiado. Para la administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad y seguridad y pureza generales, según lo exige la oficina de la FDA de estándares biológicos.

- 40 Las expresiones "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se emplean en la presente, se refieren a cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes de retraso de la absorción e isotónicos y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o potenciadas.

- 45 La expresión "composición farmacéutica", tal como se emplea en la presente, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto, según se describe en la presente, formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 50 Un "individuo", un "paciente" o un "sujeto" se emplean de modo intercambiable e incluyen cualquier animal, incluyendo los mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente seres humanos. Los compuestos descritos pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden administrarse a otros mamíferos, tales como un animal que necesita un tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). La "modulación" incluye el antagonismo (por ejemplo, la inhibición), el agonismo, el antagonismo parcial y/o el agonismo parcial.

- 55 En la presente memoria descriptiva, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto de la presente que suscitará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema o un animal (por

ejemplo, un mamífero o un ser humano) que busca el investigador, el veterinario, el médico u otro personal clínico. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad requerida para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en la presente, se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, concretamente, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a sales malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, *p*-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-*bis*-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, en particular sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto básico o ácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la descripción pueden contener grupos ácidos y grupos básicos, por ejemplo, un grupo amino y un grupo ácido carboxílico. En este caso, el compuesto puede existir como una sal de adición de ácidos, un compuesto bipolar o una sal de bases.

Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y, por tanto, existen como estereoisómeros. El término "estereoisómeros", cuando se emplea en la presente, consiste en todos los enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden indicarse mediante los símbolos "(+)", "(-)", "R" o "S", dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero los expertos en la técnica reconocerán que una estructura puede indicar un centro quiral de modo implícito. La presente invención incluye diversos estereoisómeros de estos compuestos y sus mezclas. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden indicarse como "(±)" en la nomenclatura, pero los expertos en la técnica reconocerán que una estructura puede indicar un centro quiral de modo implícito.

Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más dobles enlaces y, por tanto, existir como isómeros geométricos que surgen de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo cicloalquilo o heterocíclico. El símbolo

indica un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple, según se describe en la presente. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se indican que están en la configuración "Z" o "E", en los que los términos "Z" y "E" se usan según los estándares de la IUPAC. A menos que se indique lo contrario, las estructuras que muestran dobles enlaces incluyen los dos isómeros "E" y "Z". Como alternativa, los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden indicarse como "cis" o "trans", en los que "cis" representa a sustituyentes que están en el mismo lado del doble enlace, y "trans" representa a sustituyentes que están en lados opuestos del doble enlace.

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos contemplados pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de estos métodos de resolución son (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía, y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sales empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas cromatográficas líquidas quirales, o (4) resolución cinética usando reactivos enzimáticos o químicos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también pueden resolverse en sus componentes de enantiómeros mediante métodos muy conocidos, tales como cromatografía en fase líquida quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. La síntesis estereoselectiva, una reacción química o enzimática en la que un único reactante forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de un estereocentro preexistente, es muy conocida en la técnica. La síntesis estereoselectiva incluye transformaciones enantio- y diastereoselectivas, y puede implicar el uso de auxiliares quirales. Para la obtención de ejemplos, véase Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

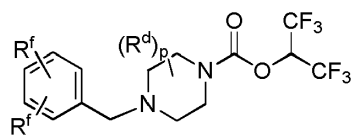
Los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas solvatadas, así como en formas no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya las formas solvatadas y no solvatadas. En un caso, el compuesto es amorfo. En un caso, el compuesto es un solo polimorfo. En otro caso, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otro caso, el compuesto está en forma cristalina.

La invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, según se describe en la presente, que son idénticos a los indicados en la presente, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede presentar uno o más átomos de H reemplazados por deuterio.

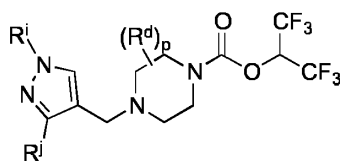
Ciertos compuestos descritos isotópicamente marcados (por ejemplo, los que están marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de su mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse, en general, siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos en la presente, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

I. Compuestos de carbamato

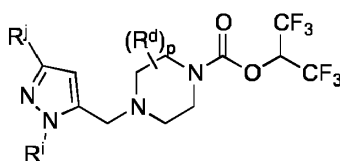
Un compuesto descrito en la presente puede representarse mediante:



(IV),



(VI),



(VII)

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

R^d se selecciona independientemente cada vez que aparece del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, en las que R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, cada vez que aparecen, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; en la que alquilo C_{1-3} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo, y fenilo; o R^a y R^b , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico o espirociclo de 9-10 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, o N; en las que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o el anillo heterocíclico bicíclico o espirociclo de 9-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_w$ -(alquilo C_{1-6}) (en la que w es 0, 1 o 2), (alquil C_{1-6})- $\text{C}(\text{O})-$, y $\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -(alquilo C_{1-6});

R^f se selecciona independientemente cada vez que aparece de H, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, fenioxi, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos o metilo); piridinilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos o metilo), halógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), en las que R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, cada vez que aparecen, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; en las que el alquilo C_{1-3} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo, y fenilo; o R^a y R^b , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico o espirociclo de 9-10 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, o N; en las que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o el anillo heterocíclico bicíclico o espirociclo de 9-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_w$ -(alquilo C_{1-6}) (en la que w es 0, 1 o 2), (alquil C_{1-6})- $\text{C}(\text{O})-$, y $\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -(alquilo C_{1-6});

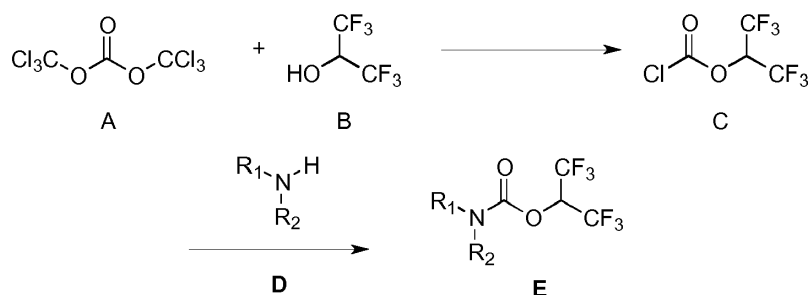
R^i y R^j pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados independientemente de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados independientemente de R^c), y cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados independientemente de R^c), en las que R^c se describió anteriormente. Se entiende que cada resto anterior también puede estar opcionalmente sustituido en un carbono libre, si está presente, con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de R^h , descrito anteriormente, y sus

sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros. Por ejemplo, un R_1 puede ser un anillo heterocíclico seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y pirazol, por ejemplo, en el compuesto IV.

Los procedimientos para fabricar los compuestos descritos en la presente se describen a continuación con ejemplos que remiten a los siguientes esquemas. En las reacciones descritas a continuación, puede resultar necesario proteger los grupos funcionales reactivos (tales como grupos hidroxilo, amino, tio o carboxilo) para evitar su participación no deseada en las reacciones. La incorporación de dichos grupos y los métodos requeridos para introducirlos y retirarlos son conocidos por los expertos en la técnica [véase, por ejemplo, Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed. (1999)]. Los materiales de partida usados en los siguientes esquemas pueden comprarse o prepararse mediante los métodos descritos en la bibliografía química, o sus adaptaciones, usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. El orden en que se realizan las etapas puede variar dependiendo de los grupos introducidos y los reactivos usados, pero será evidente para los expertos en la técnica.

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

Esquema 1



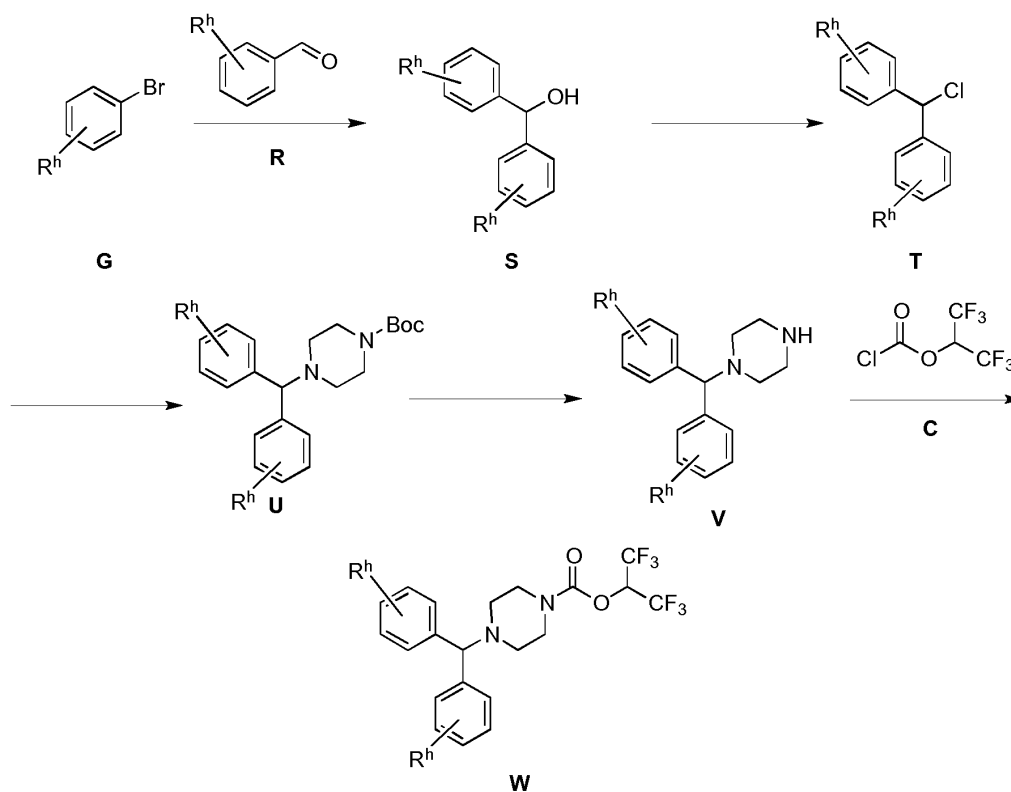
El esquema 2 describe un ejemplo de procedimiento sintético para fabricar el material de partida de amina utilizado en el esquema 1. El sustituyente de amina deseado **C** se deriva del variante protegido con Boc **F**. La retirada del grupo Boc se logra mediante una reacción de la amina protegida con Boc con *N*-metilmorfolina y yodotrimetilsilano o, como alternativa, mediante un tratamiento con una disolución 4 N de HCl en dioxano en un disolvente, tal como CH_2Cl_2 , a unas temperaturas que varían de 0 a 25 °C, o mediante un tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente, tal como CH_2Cl_2 .

Esquema 2



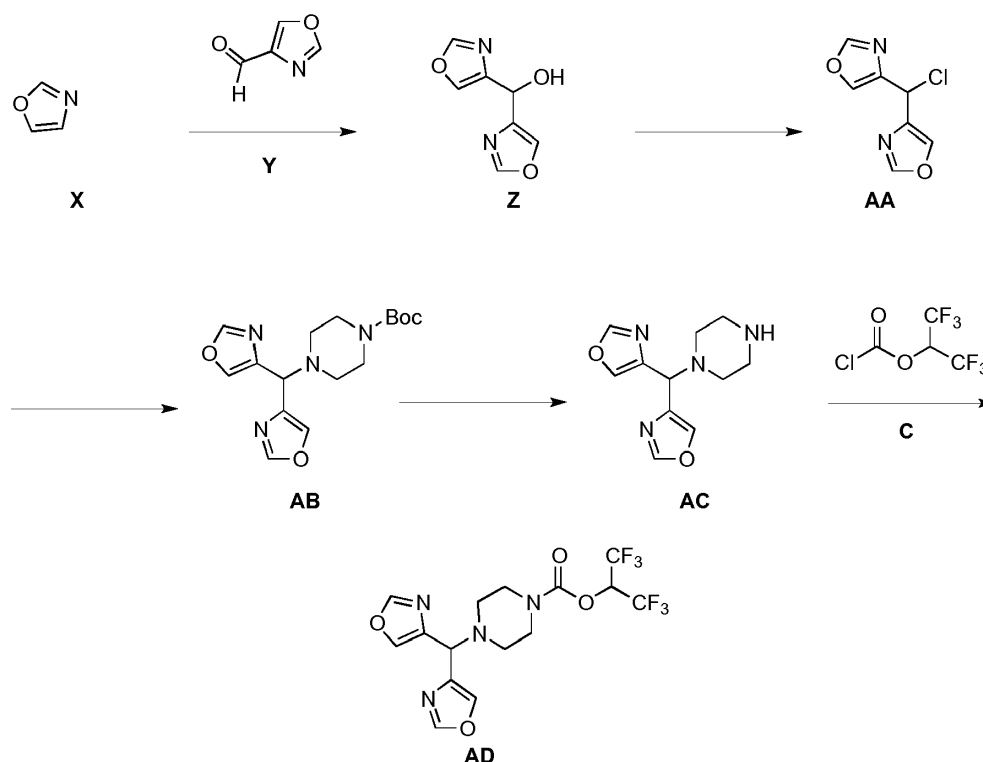
El esquema 5 describe un ejemplo de procedimiento sintético detallado para fabricar derivados de carbamato que tienen un grupo piperazina con la estructura general **W**. R^9 se describió anteriormente. El bromuro de arilo **G** puede obtenerse de fuentes del mercado y convertirse en aril-litio usando *tert*-butil-litio o *n*-butil-litio a temperaturas reducidas, o el reactivo de Grignard usando condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o puede adquirirse de fuentes del mercado. La reacción del aril-litio o el reactivo de Grignard con formiato de etilo o un aldehído apropiado **R** proporciona el alcohol **S**, que puede ser simétrico (utilizando formiato de etilo, cuando R^9 son equivalentes) o asimétrico (utilizando un aldehído **R**, cuando R^9 no son equivalentes). El alcohol **S** preparado según los anteriores procedimientos o adquirido en el mercado puede convertirse en el variante de cloro **T** usando cloruro de tionilo, y en este momento la piperazina deseada se instala mediante el tratamiento de **T** con una piperazina protegida con Boc en un disolvente, tal como acetonitrilo, con o sin una base añadida, tal como carbonato de potasio, para obtener el producto de diarilmetilpiperazina **U**. Como alternativa, el alcohol **S** puede obtenerse a partir de una cetona disponible en el mercado después de una reducción con $NaBH_4$ o un reactivo similar, en disolventes, tales como MeOH o CH_2Cl_2 . La diarilmetilpiperazina **U** protegida se convierte en el intermedio **V**, seguido de la formación del producto de carbamato deseado **W** según los protocolos representativos descritos anteriormente en los esquemas 1 y 2. Puede ejecutarse una química similar usando bromuros de heteroarilo.

Esquema 5



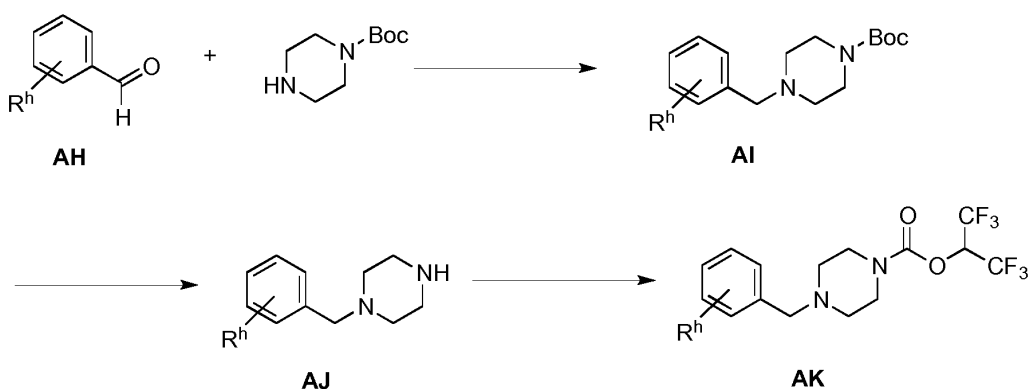
Pueden obtenerse otros compuestos de estructura general I a partir de la metalación de heterociclos aromáticos disponibles en el mercado, **X**, tales como oxazol, usando un alquil-litio, tal como *n*-butil-litio, tal como se muestra en el esquema 6. La reacción del aril-litio con un aldehído apropiado **Y** proporciona el alcohol **Z**. El alcohol **Z** puede convertirse en el variante de cloro **AA** usando cloruro de mesilo, y en este momento la piperazina deseada se instala tratando **AA** con una piperazina protegida con Boc para obtener el producto de diarilmetilpiperazina **AB**. La diheteroarilmetilpiperazina **AB** protegida se convierte en el producto de carbamato deseado **AD** según los protocolos representativos descritos anteriormente en los esquemas 1 y 2.

Esquema 6



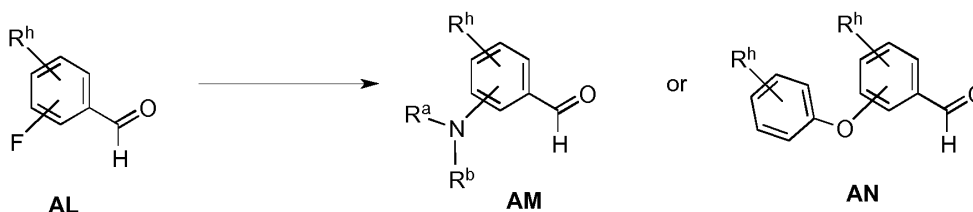
El esquema 8 describe un ejemplo de procedimiento sintético detallado para fabricar derivados de carbamato que tienen un grupo piperazina o piperazina sustituida como el sustituyente de amina. El aldehído **AH**, opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^h (según se describió anteriormente) que está disponible en el mercado o que puede prepararse según los métodos generales descritos en los esquemas 9, 10, 11, puede dejarse reaccionar con aminas usando un agente reductor, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilformamida o similares, en presencia o en ausencia de tamices moleculares, para producir los intermedios **AI**. Puede lograrse la retirada del grupo protector de Boc como se describe en el esquema 2 para producir **AJ**. La conversión al producto de carbamato deseado **AK** puede lograrse según los protocolos representativos descritos para el esquema 1. Puede ejecutarse una química similar usando heteroaril aldehídos.

Esquema 8



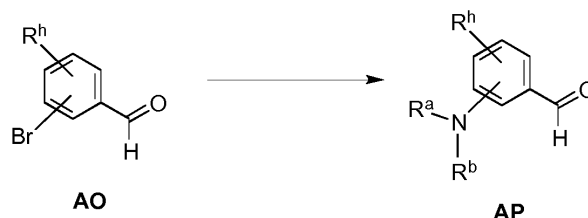
Los fluorobenzaldehídos sustituidos **AL** pueden someterse a condiciones de sustitución aromática nucleófila según el ejemplo de procedimiento sintético descrito en el esquema 9, usando el fluorobenzaldehído sustituido de modo apropiado y la amina deseada o fenol, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio en DMSO o dimetilacetamida, a una temperatura elevada para proporcionar los aldehídos **AM** o **AN**. R^h es como se describió anteriormente y puede seleccionarse independientemente. Estos aldehídos pueden usarse como variantes de los aldehídos **AH** (esquema 8) para su uso en la preparación de los derivados de piperazincarbamato sustituidos **AK** (esquema 8).

Esquema 9



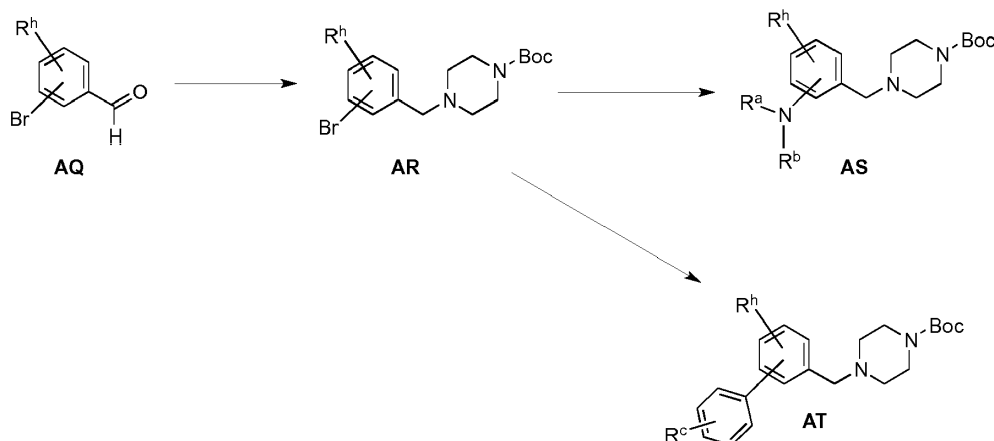
Pueden prepararse los aldehídos sustituidos **AP** con reacciones de acoplamiento cruzado con paladio según el ejemplo de procedimiento sintético descrito en el esquema 10, usando el bromobenzaldehído sustituido de modo apropiado **AO** y la amina deseada en presencia de un catalizador de Pd, tal como Pd₂(dba)₃, un ligando, tal como BINAP, y una base, tal como t-butoxido de sodio, y en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura elevada. R^a, R^b, y R^h son como se describió anteriormente. Estos aldehídos pueden usarse como variantes de los aldehídos **AH** (esquema 8) para su uso en la preparación de los derivados de piperazincarbamato sustituidos **AK** (esquema 8). Puede ejecutarse una química similar usando heteroaril aldehídos y ácidos heteroarilborónicos.

Esquema 10



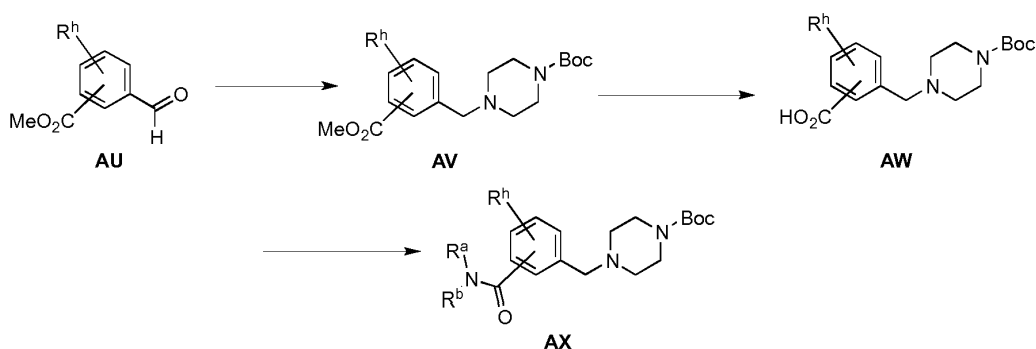
Como alternativa, el acoplamiento cruzado catalizado con paladio puede realizarse sobre un bromuro de arilo sustituido después de una aminación reductora con Boc-piperazina, como se describe en el ejemplo de procedimiento sintético mostrado en el esquema 11. R^a, R^b, R^c, y R^h son como se describió anteriormente. Se deja reaccionar un carboxaldehído de bromuro de arilo sustituido de modo apropiado **AQ** con Boc-piperazina, tal como se describe en el esquema 8, para proporcionar **AR**. El bromuro de arilo **AR** se trata con la amina deseada en presencia de un catalizador de Pd, tal como Pd₂(dba)₃, un ligando, tal como BINAP, y una base, tal como *tert*-butoxido de sodio, y en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura elevada para proporcionar el intermedio **AS**, que entonces puede convertirse en los variantes de **AK**, tal como se muestra en el esquema 8. El intermedio **AR** también puede tratarse con un ácido arilborónico sustituido de modo apropiado y opcionalmente sustituido con R^c mediante reacciones de acoplamiento cruzado con paladio en presencia de un catalizador de Pd, tal como Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, y un disolvente, tal como dioxano o mezclas de THF/agua, a unas temperaturas elevadas para generar **AT**, que entonces puede convertirse en los variantes de **AK**, tal como se muestra en el esquema 8. Puede ejecutarse una química similar usando heteroaril aldehídos.

Esquema 11



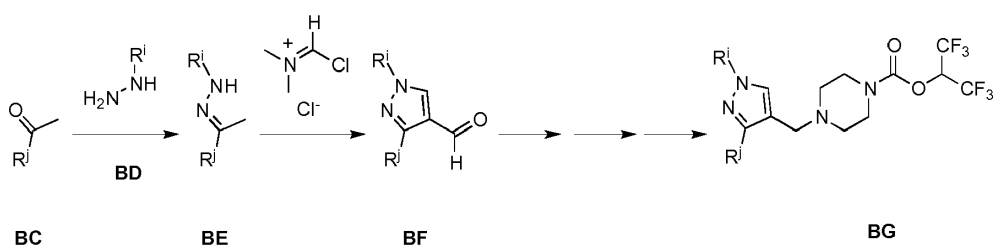
Como alternativa, los aldehídos de estructura general **AU** pueden hacerse reaccionar con aminas usando un agente reductor, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en diclorometano, dicloroetano, *N,N*-dimetilformamida o similares, en presencia o en ausencia de tamices moleculares, para producir los intermedios **AV**, tal como se muestra en el esquema 12. R^a , R^b , y R^h son como se describió anteriormente. Los intermedios **AV** pueden hacerse reaccionar posteriormente con una base, tal como hidróxido de litio o sodio, y en un disolvente, tal como MeOH /agua, para proporcionar compuestos de estructura general **AW**. El tratamiento de **AW** con aminas bajo condiciones de acoplamiento de amidas convencionales usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o un reactivo similar e hidroxibenzotriazol en un disolvente, tal como CH_2Cl_2 , produce el intermedio **AX**. La conversión de los productos de fórmula 1 puede lograrse según los protocolos descritos en el esquema 1 y el esquema 2. Puede ejecutarse una química similar usando heteroaril aldehídos.

Esquema 12



Los heteroaril aldehídos de fórmula general **BF** pueden prepararse como se muestra en el esquema 14 y usarse como se muestra en el esquema 8 para preparar análogos de heteroarilo de **AK**, por ejemplo, **BG**. R^i y R^j pueden seleccionarse independientemente, y pueden ser cualquiera, por ejemplo, de alquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-6} , etc., o como se describió anteriormente. Pueden condensarse las metil cetonas disponibles en el mercado **BC** con hidrazinas o sales de hidrazina disponibles en el mercado **BD** en un disolvente alcohólico desde la temperatura ambiente hasta el reflujo, durante horas hasta durante toda la noche, para proporcionar las hidrazonas **BE**. Después las hidrazonas pueden tratarse con cloruro de *N*-(clorometil)-*N*-metil-metanaminio en un disolvente, tal como *N,N*-dimetilformamida, y agitarse de temperatura ambiente a 100°C durante la noche. Después de un tratamiento acuoso, se generan los aldehídos **BF**. Estos aldehídos pueden llevarse hasta los compuestos **BG** según se describe en el esquema 8.

Esquema 14

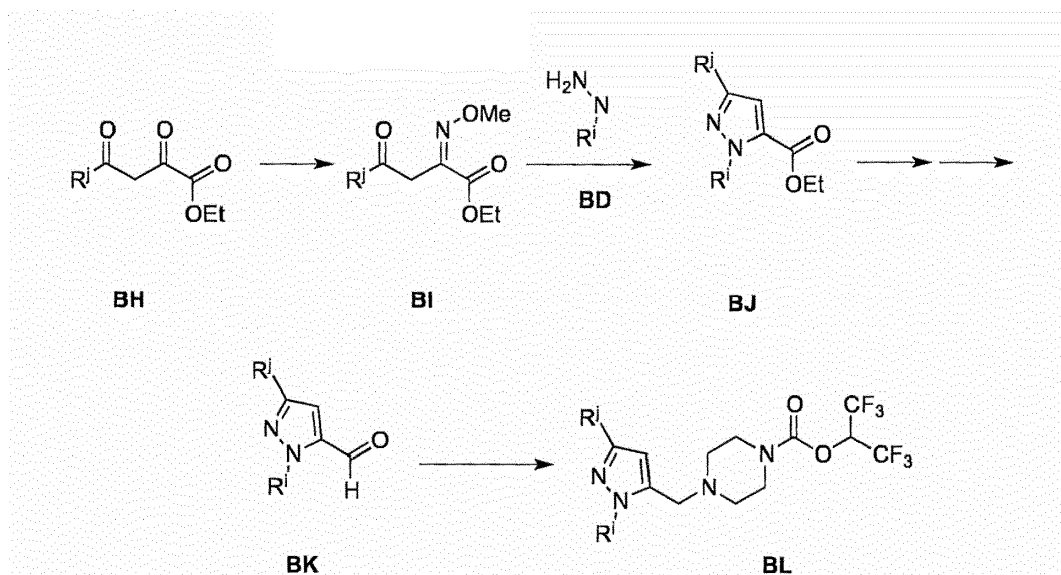


Pueden prepararse los heteroaril aldehídos sustituidos de fórmula general **BK** como se muestra en el esquema 15 y usarse como se muestra en el esquema 8 para preparar análogos de heteroarilo de **AK**, por ejemplo, **BL**. R^i y R^j pueden seleccionarse independientemente, y pueden ser cualquiera, por ejemplo, de alquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-6} , etc., o como se describió anteriormente. Los ésteres del ácido 2,4-dioxo-pentanoico disponibles en el mercado **BH** pueden condensarse con *O*-metilhidroxilamina disponible en el mercado, o sus sales, en un disolvente alcohólico desde la temperatura ambiente al reflujo, durante horas a durante toda la noche, en presencia de tamices moleculares para proporcionar las oximas **BI**. Después, las oximas pueden tratarse, por ejemplo, con hidrazinas o sales de hidrazina disponibles en el mercado, en un disolvente alcohólico, tal como etanol, y agitarse desde la temperatura ambiente al reflujo durante la noche para proporcionar los ésteres **BJ**. Después los ésteres pueden convertirse en los aldehídos **BK** a través de diversas vías conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen la reducción directa con hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente, tal como tolueno o diclorometano, de -78°C a 0°C , seguido de un tratamiento acuoso, o mediante reducción al alcohol con un agente reductor, tal como borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, de -78°C a la temperatura ambiente, seguido de un tratamiento acuoso y la oxidación al aldehído con un reactivo, tal como clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio, en un disolvente, tal como diclorometano, de 0°C al reflujo. Otros oxidantes apropiados incluyen dimetilsulfóxido con un agente activante apropiado, tal como cloruro de oxalilo, de -78°C

°C a 0 °C en un disolvente, tal como diclorometano o peryodinano de Dess-Martin, en un disolvente, tal como diclorometano, a temperatura ambiente. Los aldehídos resultantes pueden llevarse hasta los compuestos **BL** según se describe en el esquema 8.

Esquema 15

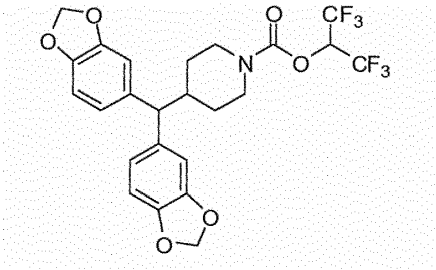
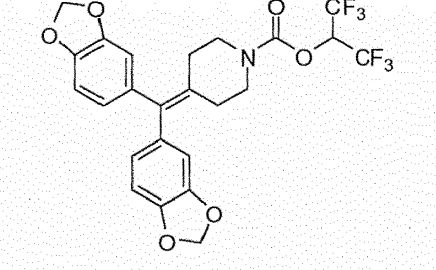
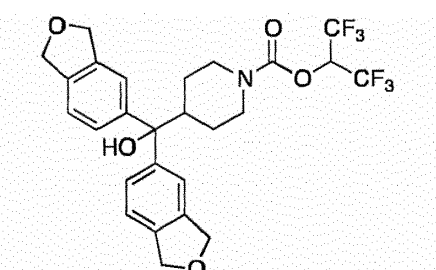
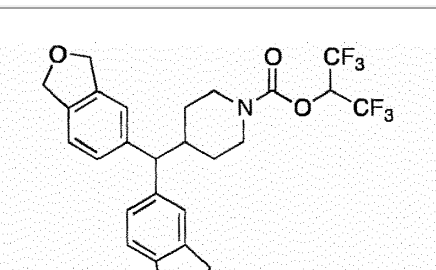
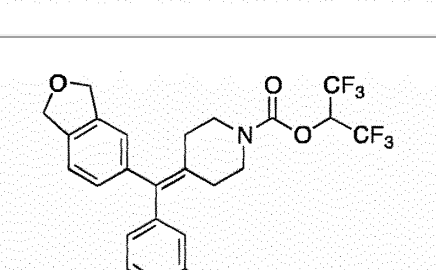
5

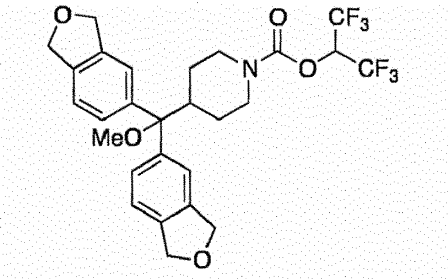
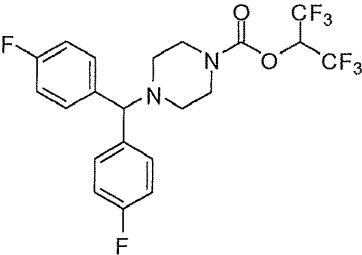
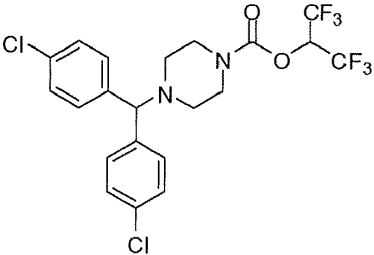
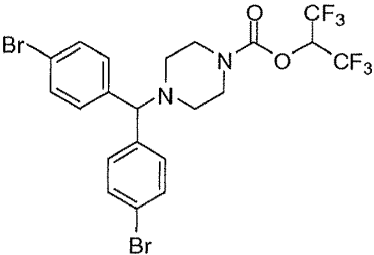
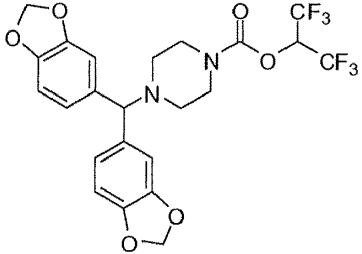


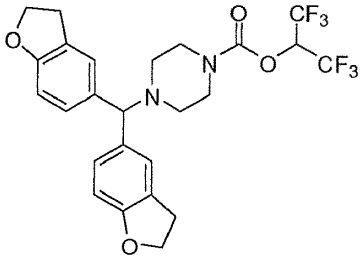
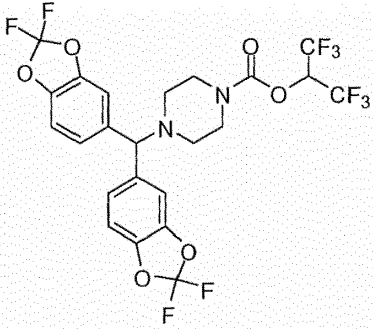
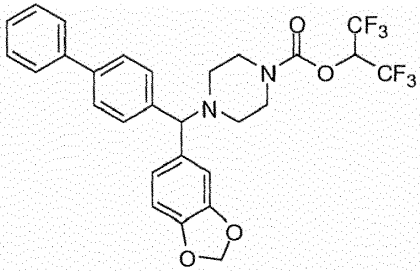
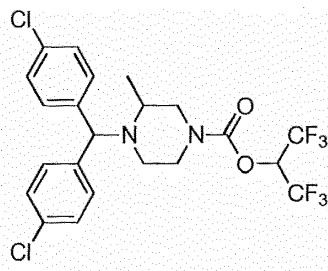
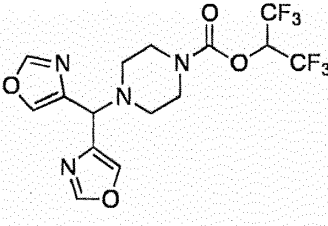
En las tablas 1, 2, 3, 4 y 5 se listan compuestos representativos contemplados, incluyendo las sales y/o los estereoisómeros, y compuestos útiles para comprender la invención.

10 Tabla 1

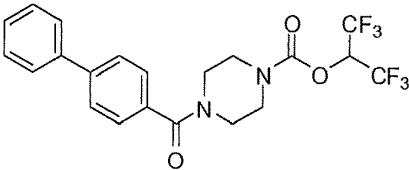
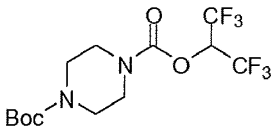
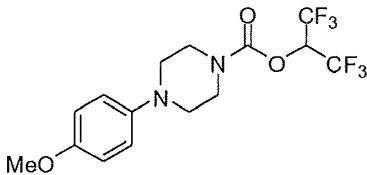
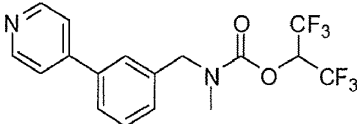
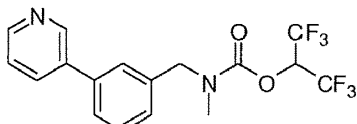
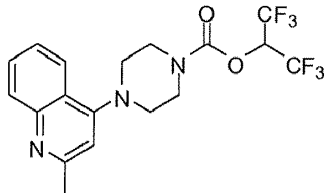
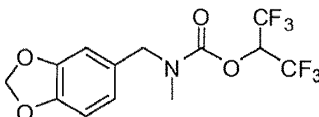
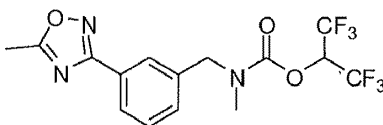
Número del compuesto	Estructura
1a Como referencia	
1b Como referencia	

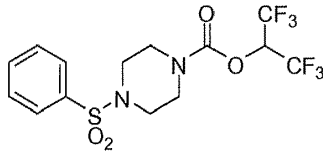
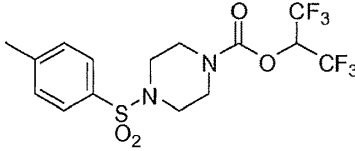
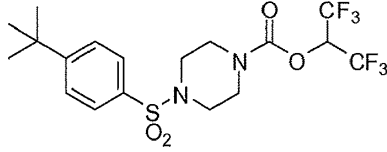
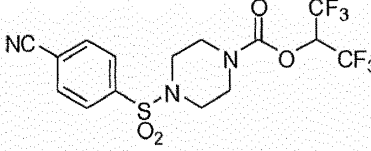
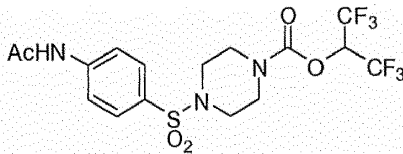
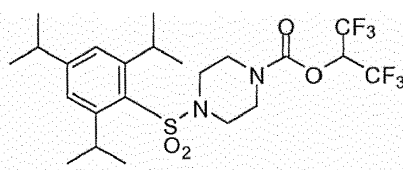
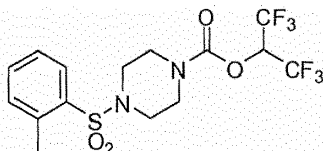
1c Como referencia	
1d Como referencia	
1e Como referencia	
1f Como referencia	
1g Como referencia	

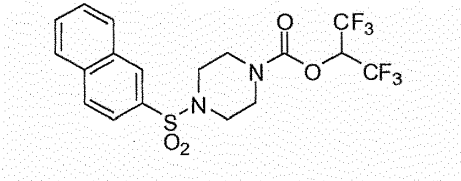
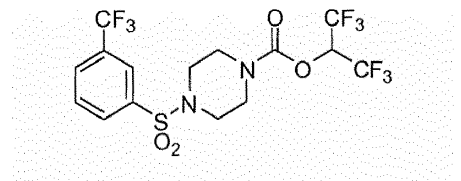
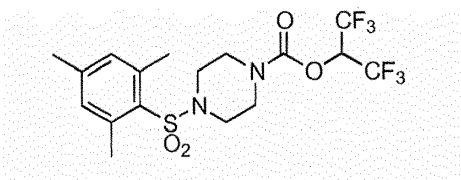
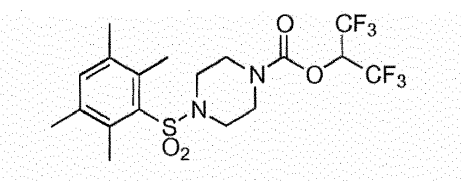
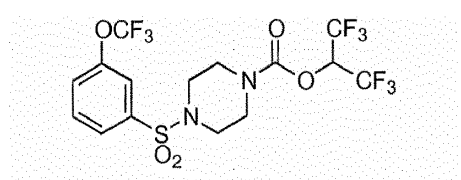
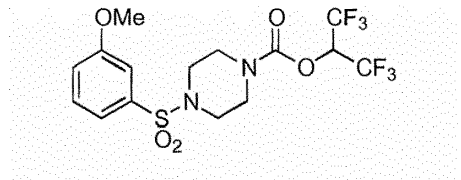
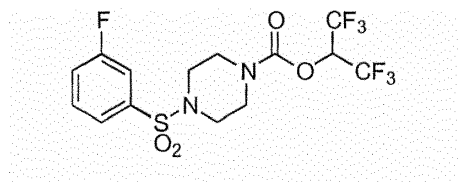
1h Como referencia	
2a Como referencia	
2b Como referencia	
2c Como referencia	
2d Como referencia	

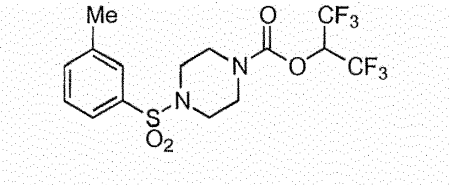
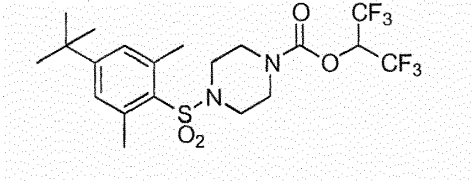
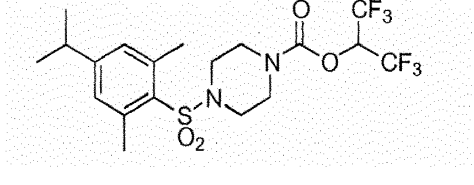
2e Como referencia	
2f Como referencia	
2g Como referencia	
2h	
2i	

2j	
2k	
2l	
2m Como referencia	
3a Como referencia	
3b Como referencia	

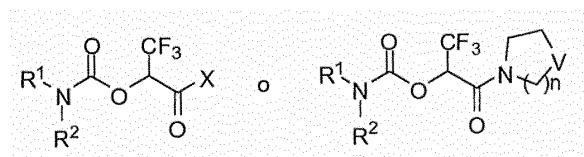
3c Como referencia	
3d Como referencia	
3e Como referencia	
3f Como referencia	
3g Como referencia	
3h Como referencia	
3i Como referencia	
3j Como referencia	

4a Como referencia	
4b Como referencia	
4c Como referencia	
4d Como referencia	
4e Como referencia	
4f Como referencia	
4g Como referencia	

4h Como referencia	
4i Como referencia	
4j Como referencia	
4k Como referencia	
4l Como referencia	
4m Como referencia	
4n Como referencia	

4o Como referencia	
4p Como referencia	
4q Como referencia	

En otro caso, un compuesto de referencia puede representarse mediante:



$X = NR^{N1}R^{N2}$ u OR

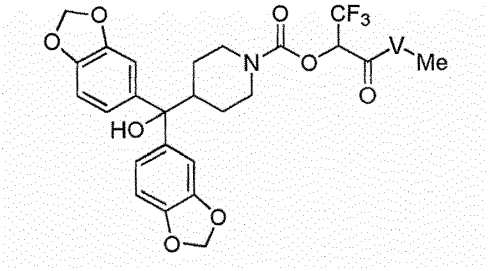
5 R^{N1} y R^{N2} = H, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, fenilo o bencilo

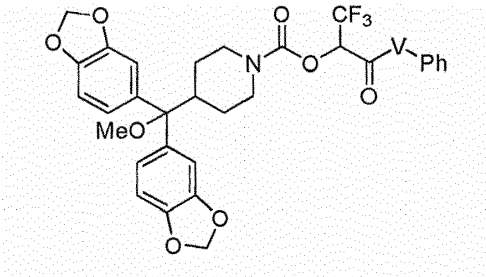
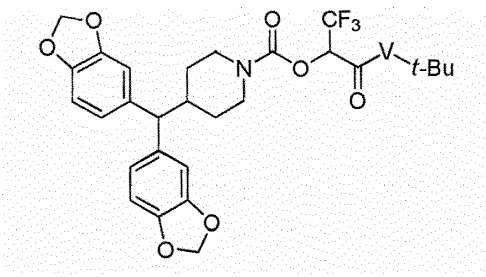
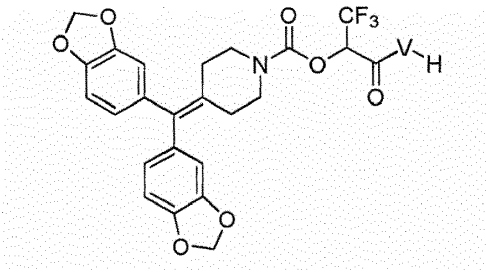
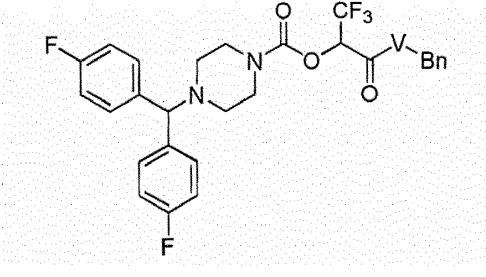
$V = CH_2$, NR^{N1} u O

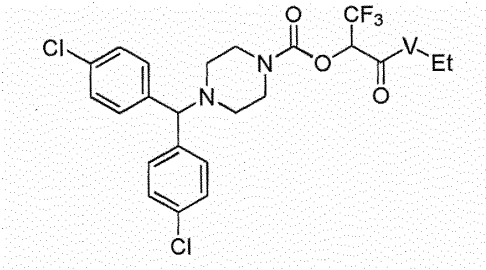
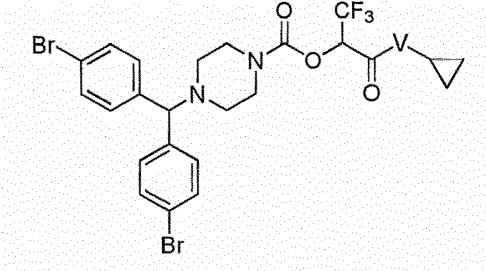
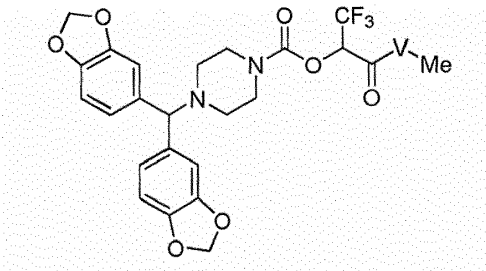
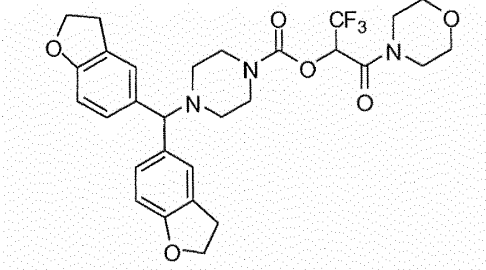
$n = 1, 2$ o 3

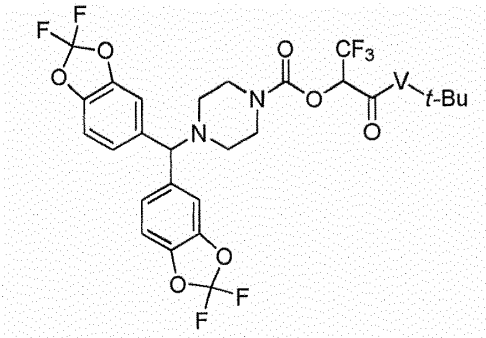
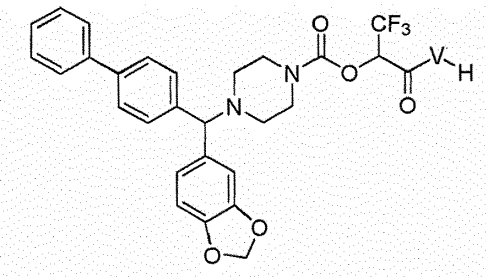
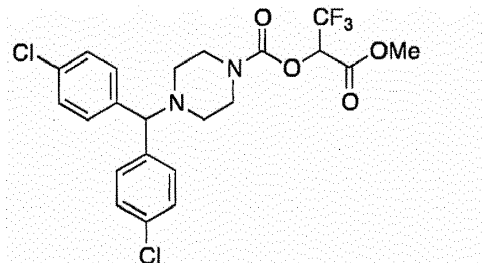
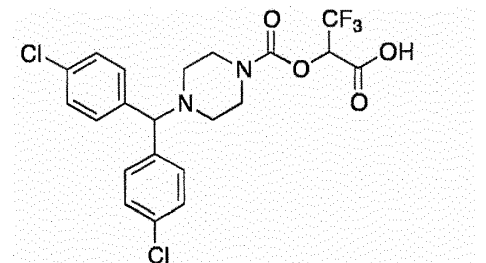
en las que R^1 y R^2 son como se describió anteriormente.

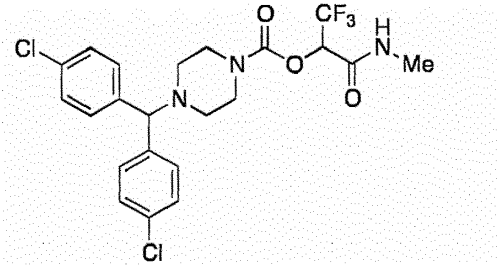
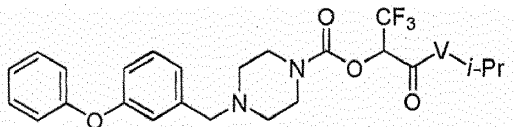
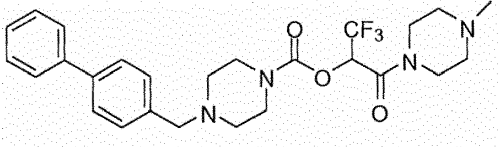
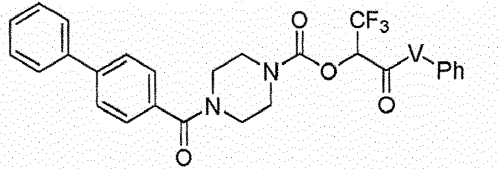
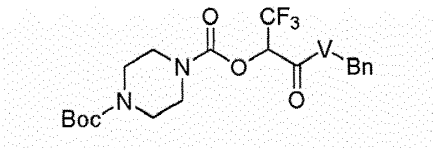
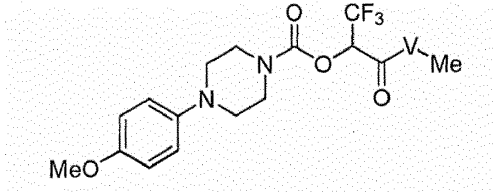
Tabla 2

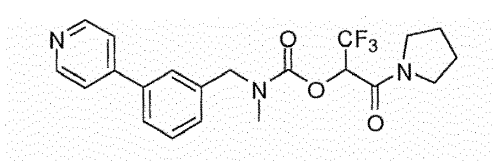
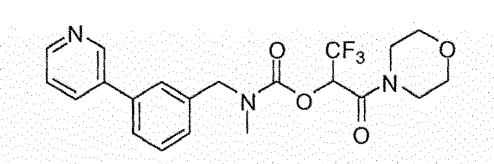
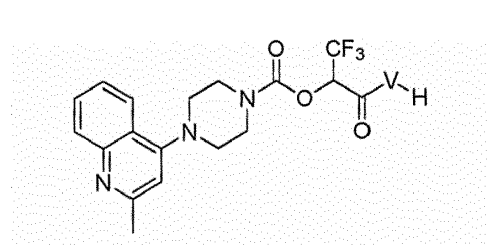
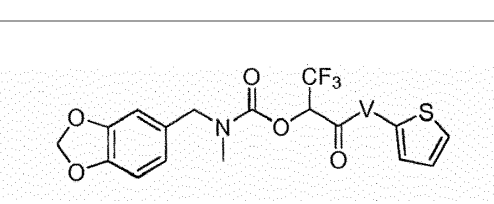
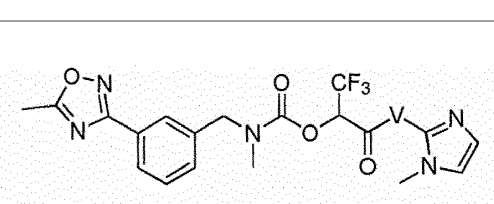
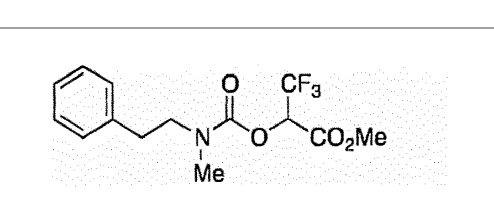
Número del compuesto	Estructura
5a Como referencia	 $V = NH$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})$ u O

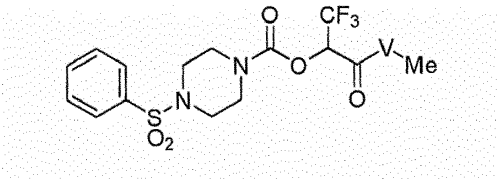
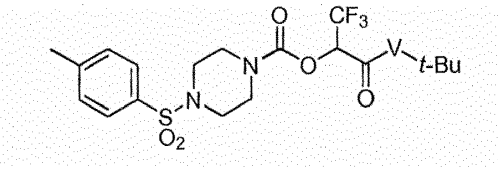
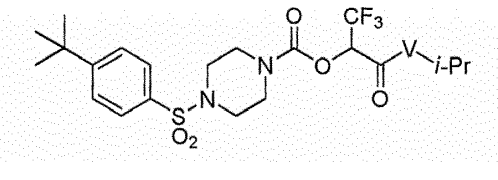
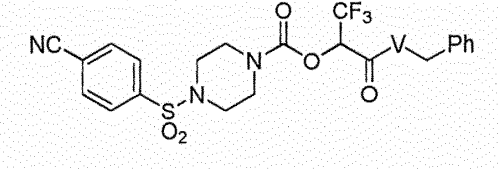
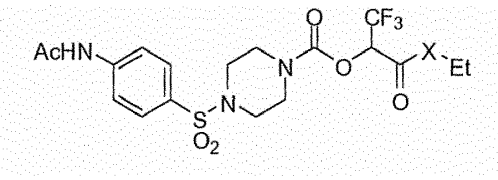
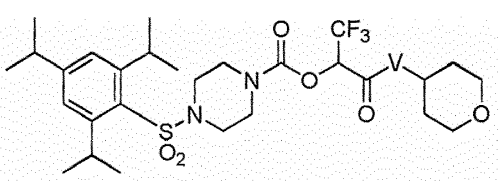
5b Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
5c Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
5d Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
6a Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O

6b Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
6c Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
6d Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
6e Como referencia	

6f Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
6g Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
6h Como referencia	
6i Como referencia	

6j Como referencia	
7a Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7b Como referencia	
7c Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7d Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7e Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O

7f Como referencia	
7g Como referencia	
7h Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7i Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7j Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7k Como referencia	

8a Como referencia	 V= NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8b Como referencia	 V= NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8c Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8d Como referencia	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8e Como referencia	 V= NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8f Como referencia	 V= NH, N(alquilo C₁₋₆) u O

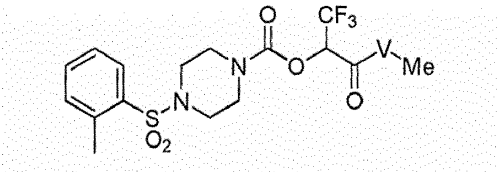
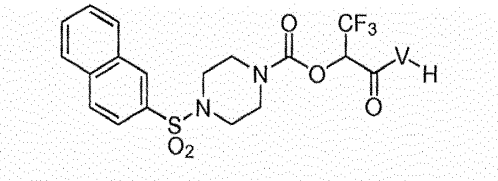
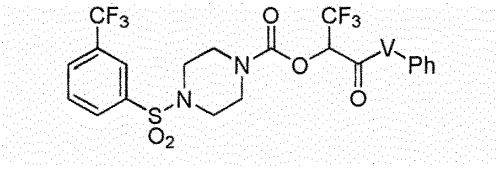
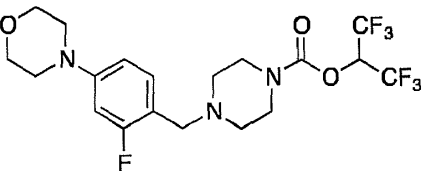
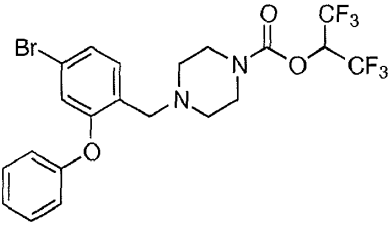
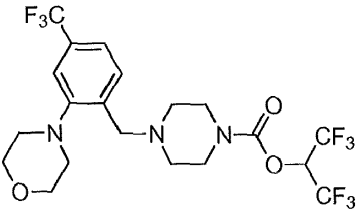
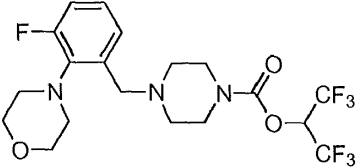
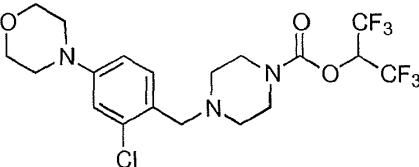
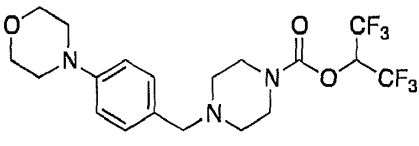
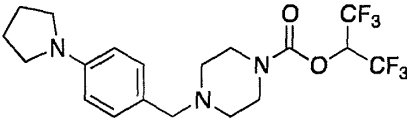
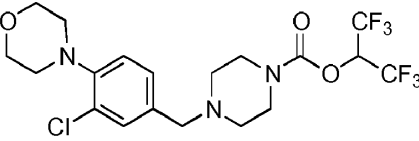
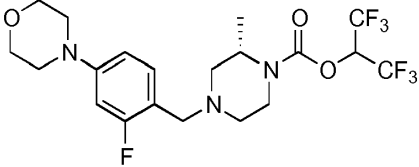
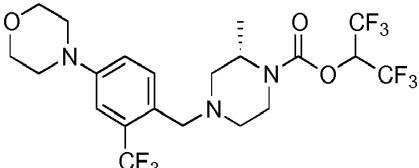
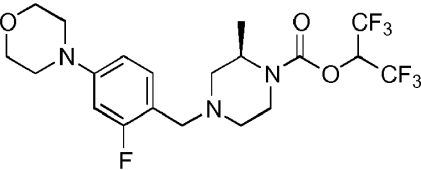
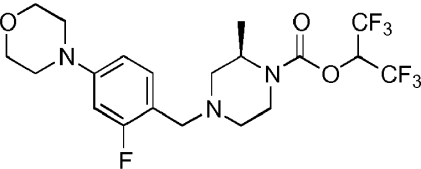
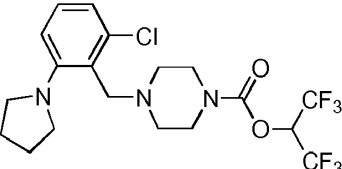
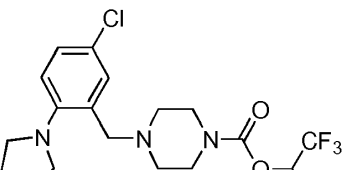
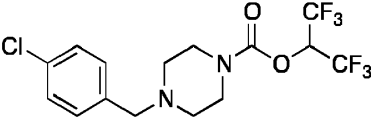
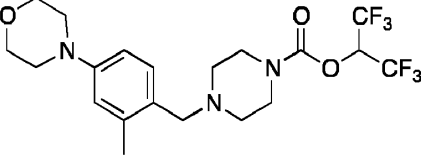
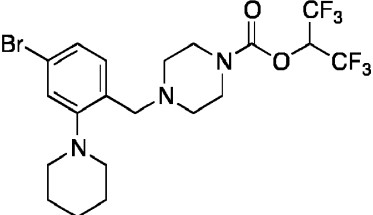
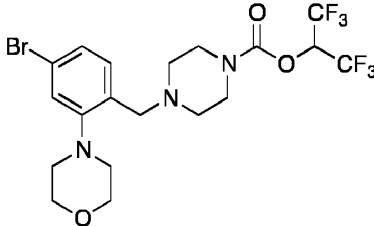
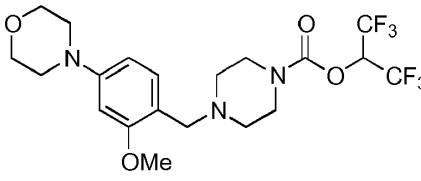
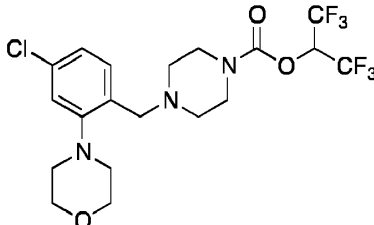
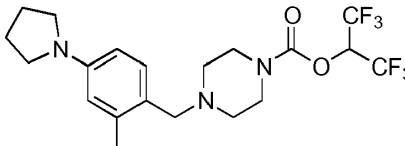
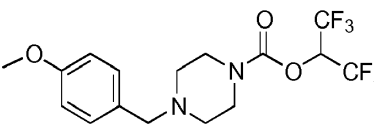
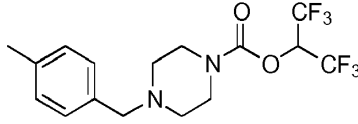
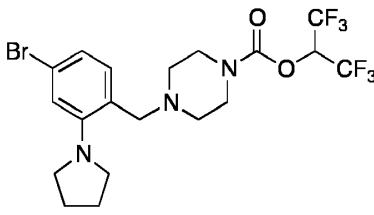
8g Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
8h Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
8i Como referencia	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O

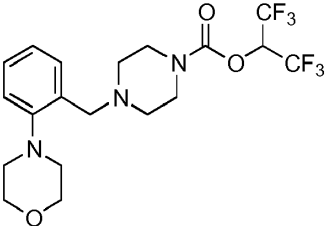
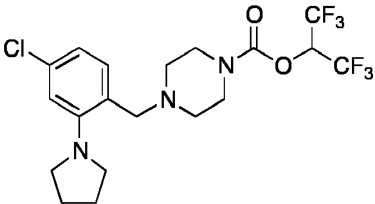
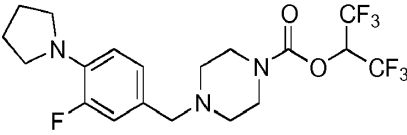
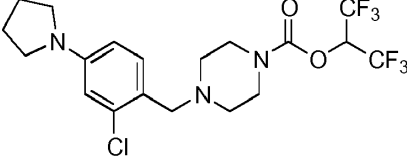
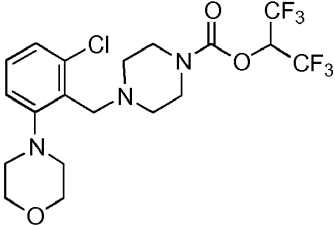
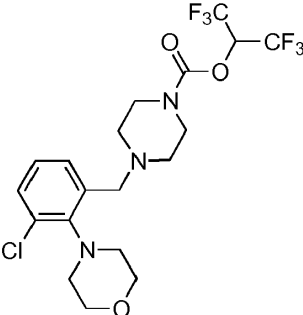
Tabla 3

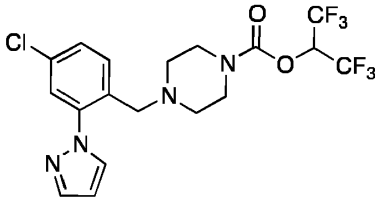
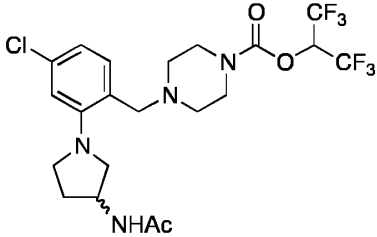
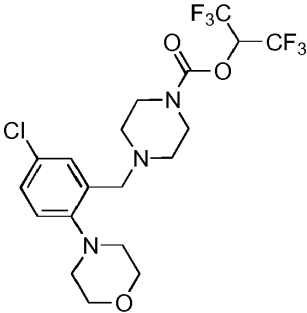
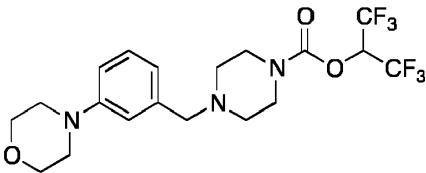
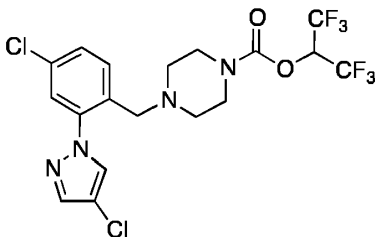
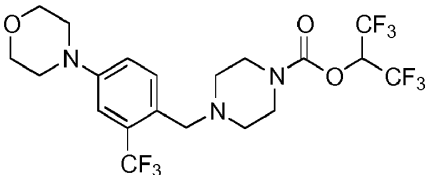
9a	
9b	

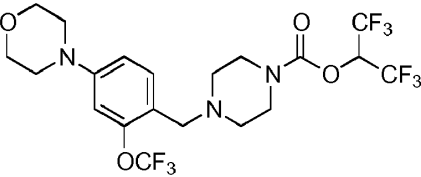
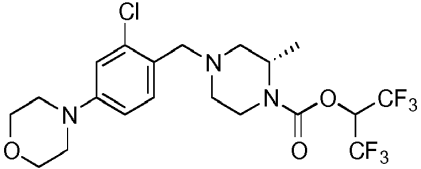
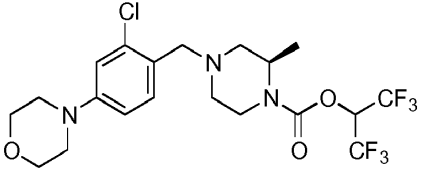
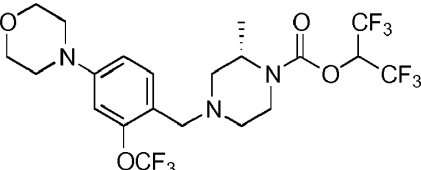
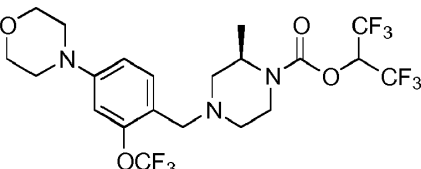
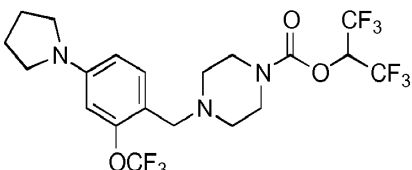
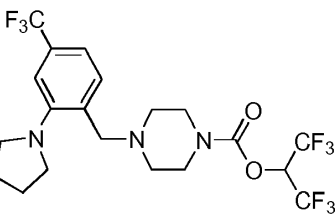
9c	
9d	
9e	
9f	
9g	
9h	
9i	
9j	

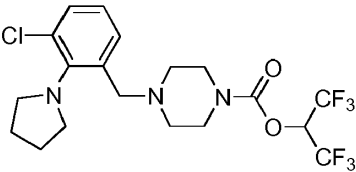
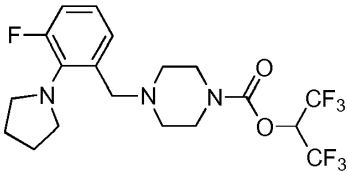
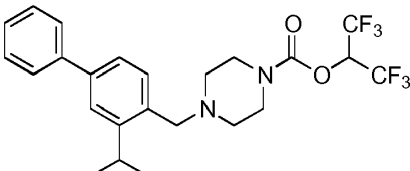
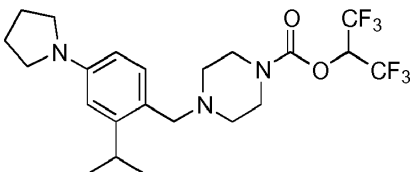
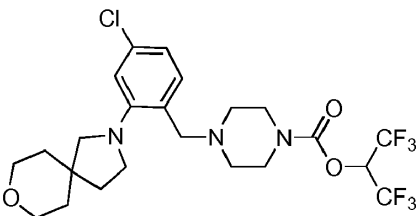
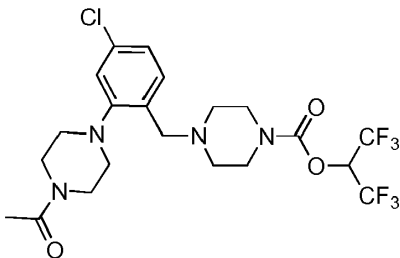
9k	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(F)cc(N3CCOCC3)c2)CC</chem>
9l	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(F)cc(N3CCOCC3)c2)CC</chem>
9m	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Cl)cc(N3CCCC3)c2)CC</chem>
9n	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Cl)ccc(N3CCCC3)c2)CC</chem>
9o	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccc(Cl)cc2)CC</chem>
9p	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(C)cc(N3CCOCC3)c2)CC</chem>
9q	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Br)cc(N3CCCCC3)c2)CC</chem>

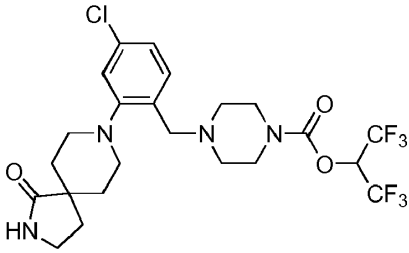
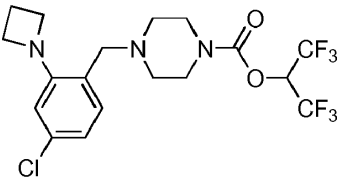
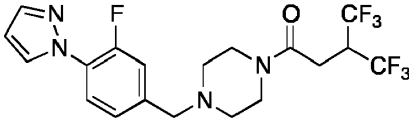
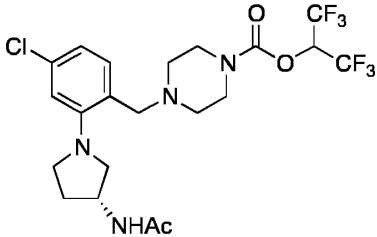
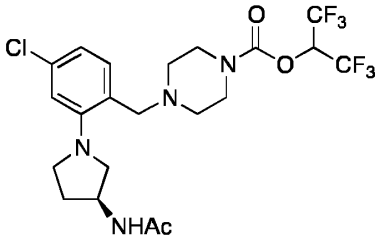
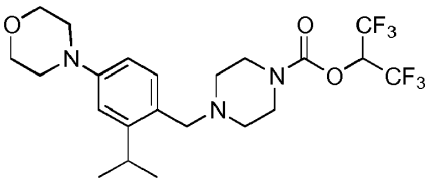
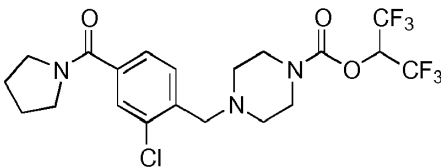
9r	
9s	
9t	
9u	
9v	
9w	
9x	

9y	
9z	
9aa	
9ab	
9ac	
9ad	

9ae	
9af	
9ag	
9ah	
9ai	
9aj	

9ak	
9al	
9am	
9an	
9ao	
9ap	
9aq	

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

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

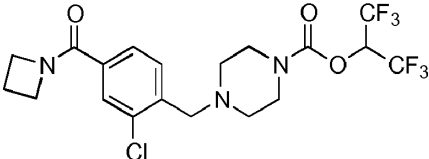
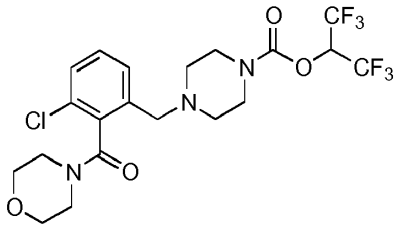
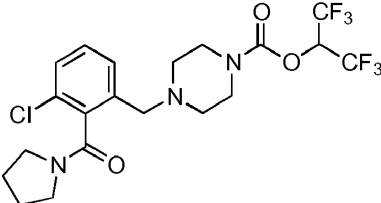
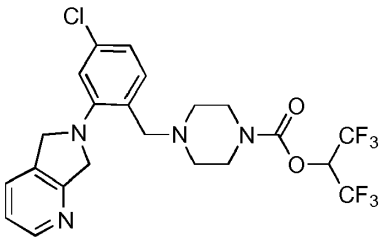
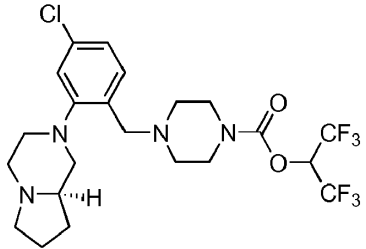
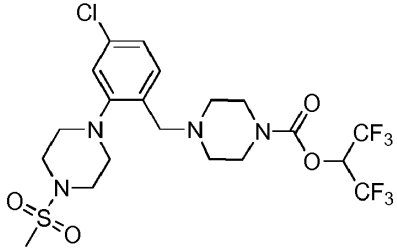
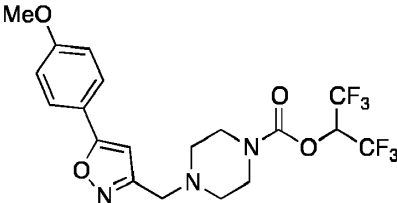
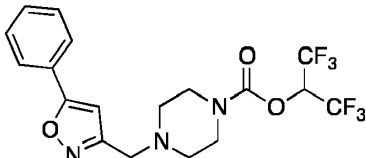
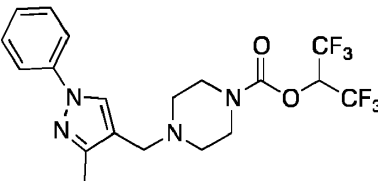
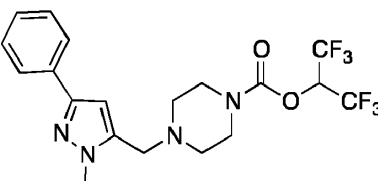
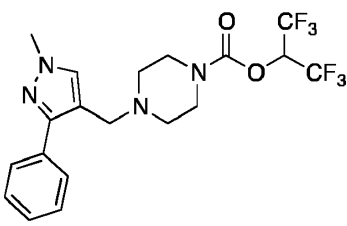
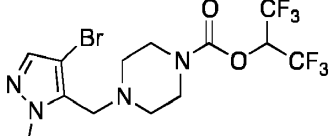
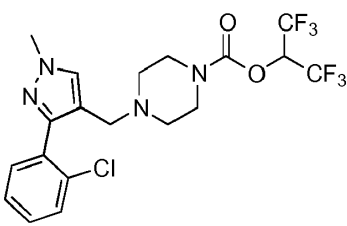
9be	
9bf	
9bg	
9bh	
9bi	
9bj	

Tabla 4

10a	
10b	
10c	
10d	
10e	
10f	
10g	

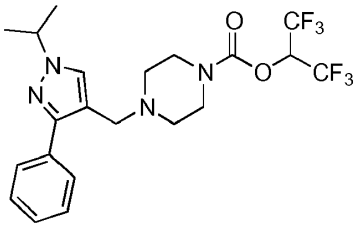
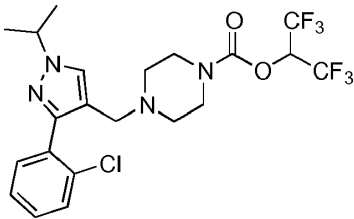
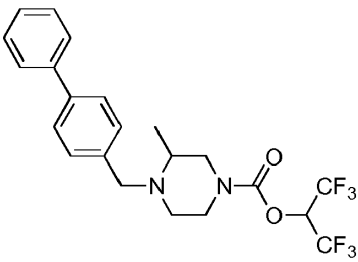
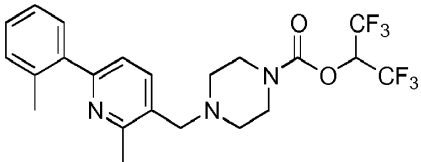
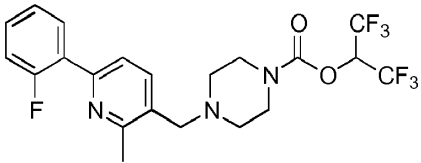
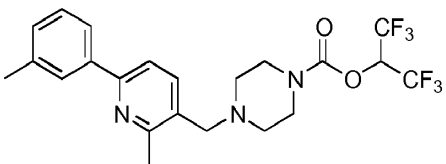
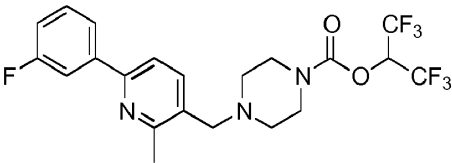
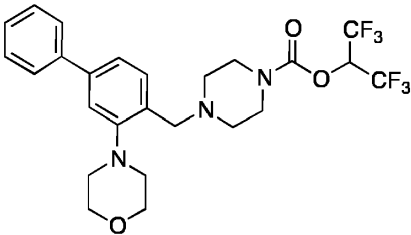
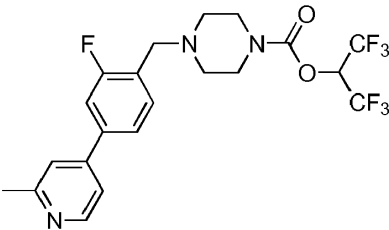
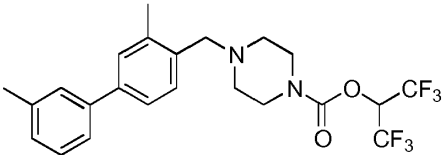
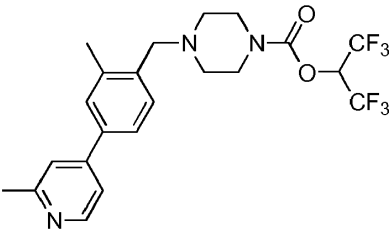
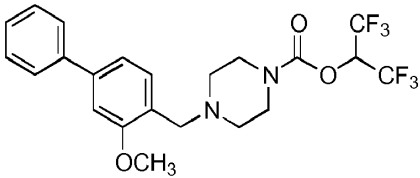
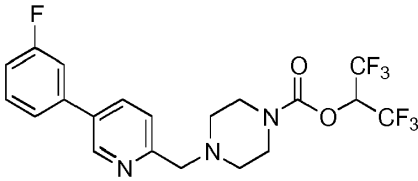
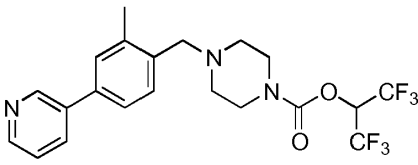
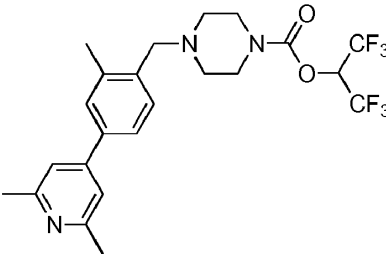
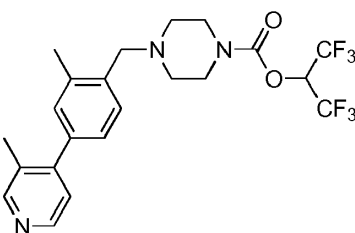
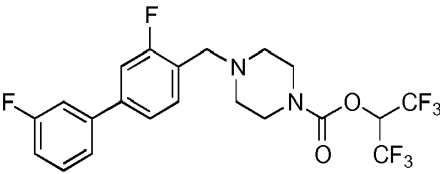
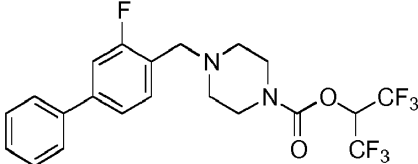
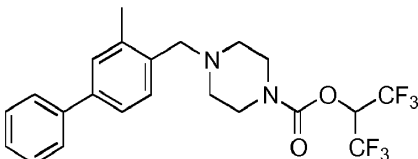
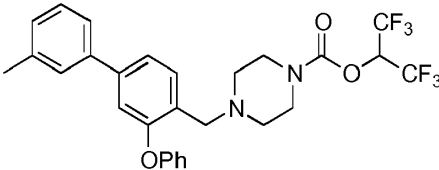
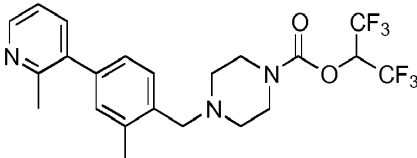
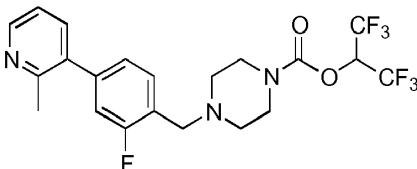
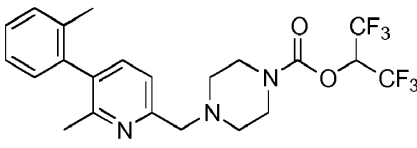
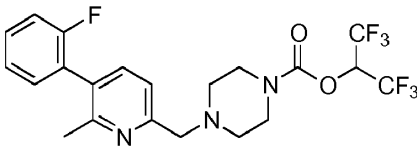
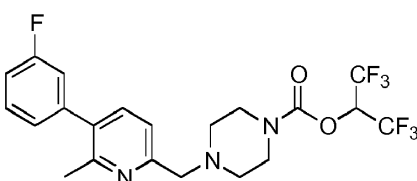
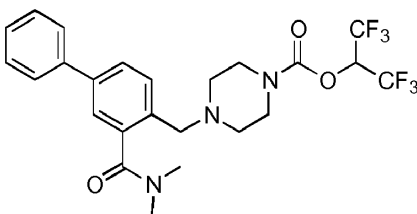
10h	
10i	

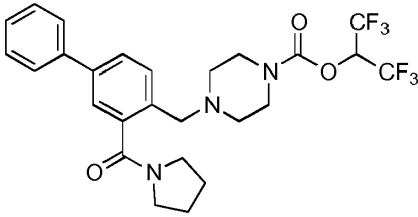
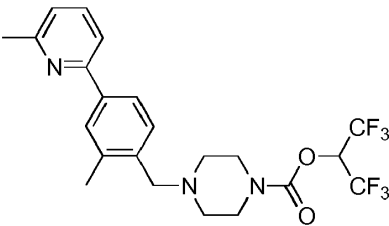
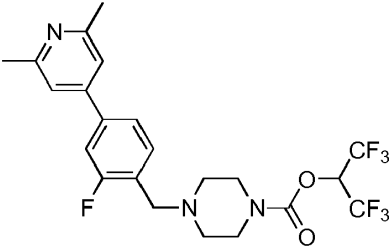
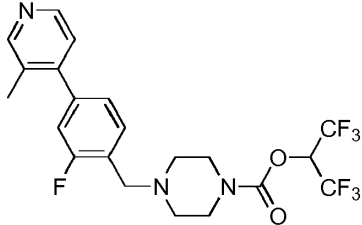
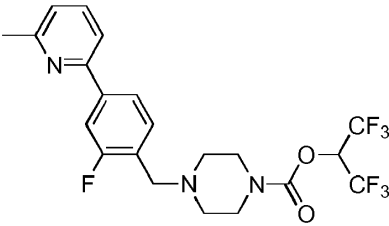
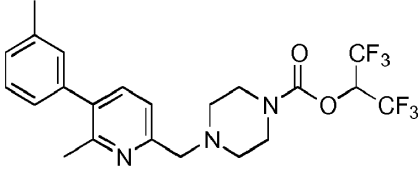
Tabla 5

11a	
11b	
11c	
11d	

11e	
11f	
11g	
11h	
11i	
11j	

11k	
11l	
11m	
11n	
11o	
11p	
11q	

11r	 <chem>Cc1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C(=C3C=CC(=C3)OC4=CC=CC=C4)CCN5CCN(CC5)C(=O)OCC(F)(F)F</chem>
11s	 <chem>Cc1cc(C)nc(C2=CC=C(C=C2)CCN3CCN(CC3)C(=O)OCC(F)(F)F)cc1</chem>
11t	 <chem>Cc1cc(C)nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)CCN3CCN(CC3)C(=O)OCC(F)(F)F)cc1</chem>
11u	 <chem>Cc1cc(C)nc(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3)cc1CCN4CCN(CC4)C(=O)OCC(F)(F)F</chem>
11v	 <chem>Cc1cc(C)nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)cc3ccccc32)cc1CCN4CCN(CC4)C(=O)OCC(F)(F)F</chem>
11w	 <chem>Cc1cc(C)nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)cc3ccccc32)cc1CCN4CCN(CC4)C(=O)OCC(F)(F)F</chem>
11x	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3)cc(C4=CC=C(C=C4)CCN5CCN(CC5)C(=O)OCC(F)(F)F)cc1</chem>

11y	 <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)F)Cc2ccc(cc2C(=O)N3CCCC3)c4ccccc4</chem>
11z	 <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)F)Cc2ccc(cc2C3=CC=CC=N3C)C</chem>
11aa	 <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)F)Cc2ccc(cc2F)C3=CC=CC=N3C</chem>
11ab	 <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)F)Cc2ccc(cc2F)C3=CC=CC=N3C</chem>
11ac	 <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)F)Cc2ccc(cc2F)C3=CC=CC=N3C</chem>
11ad	 <chem>CC1(CCN(C1)C(=O)OC(C)(C)F)Cc2cc(C)c(C3=CC=CC=C3)n2</chem>

II. Métodos

Otro aspecto de la descripción describe métodos para modular la actividad de MAGL y/o ABHD6. Los métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en la presente. En algunos casos, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en la presente, tal como un compuesto de fórmula I. La capacidad de los compuestos descritos en la presente para modular o inhibir MAGL y/o ABHD6 puede evaluarse mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en la presente. Otro aspecto de esta descripción describe métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o la actividad de MAGL y/o ABHD6 en un paciente. Por ejemplo, en la presente se describen compuestos que pueden ser selectivos para inhibir MAGL o ABHD6, o ambos, comparado con la inhibición de otras serina hidrolasas, por ejemplo, FAAH, por ejemplo, una inhibición 10, 100, 1000 o más veces mayor de MAGL frente a FAAH. En otros casos, los compuestos descritos pueden ser más selectivos en la inhibición de MAGL comparada con ABHD6.

En la presente también se describen compuestos para su uso en métodos para tratar y/o prevenir, en un paciente que lo necesita, trastornos tales como uno o más de dolor agudo o crónico, obesidad, trastornos metabólicos (tales como síndrome X), vómitos o náuseas, trastornos de la alimentación, tales como anorexia y/o bulimia; dislipidemia, neuropatía, tal como neuropatía diabética, neuropatía pelágica, neuropatía alcohólica, neuropatía de beriberi, síndrome de los pies ardientes, trastornos neurodegenerativos, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, osteoartritis, emesis, epilepsia, trastornos mentales, tales como esquizofrenia y depresión, glaucoma, caquexia, insomnio, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, ataques, exposición a excitotoxinas, isquemia, síndrome de desgaste del SIDA, isquemia renal, cánceres (por ejemplo, cánceres de tumores sólidos, tales como cáncer de mama, pulmón, cabeza y cuello, ovárico, sarcoma, melanoma y/o cáncer de próstata); cánceres, tales como melanoma, tumores metastásicos, cánceres de riñón o vejiga, cerebro, cánceres gastrointestinales (por ejemplo, cáncer de colon), leucemia o cánceres de la sangre (por ejemplo, cánceres mieloides, linfoides o monocíticos), trastornos inflamatorios (por ejemplo, inflamación de la vejiga), incluyendo dolor inflamatorio y/o trastornos psicológicos, que incluyen trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés posttraumático, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, trastorno obsesivo-compulsivo, agorafobia, fobia específica, fobia social. Los métodos contemplados incluyen la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto descrito.

En un caso, en la presente se describe un compuesto descrito para su uso en un método para tratar, mejorar y/o prevenir daños como consecuencia de una isquemia, por ejemplo, isquemia hepática o reperusión, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto descrito. En la presente se contemplan métodos para tratar pacientes con trastornos hepáticos que resultan de un estrés oxidativo y/o daños por inflamación, por ejemplo, en la presente se contemplan métodos para tratar la fibrosis hepática, la sobrecarga de hierro y/o la terapia con corticosteroides que puedan provocar daños hepáticos, en un paciente que lo necesita.

Por ejemplo, en la presente se describe un compuesto descrito para su uso en un método para tratar un dolor crónico, tal como dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor postoperatorio, dolor relacionado con la migraña, osteoartritis, o artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor de articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor dental, piresis, quemaduras, quemaduras solares, mordeduras de serpiente, mordeduras de serpiente venenosa, mordeduras de araña, picaduras de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor, dolor debido a traumatismos físicos, dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza tensional, o aracnoiditis.

Por ejemplo, en la presente se contemplan compuestos descritos para su uso en métodos para tratar el dolor neuropático (por ejemplo, dolor lumbar neuropático, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia postrigémina, causalgia, neuropatía tóxica, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, neuropatía crónica provocada por agentes quimioterapéuticos) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto descrito.

En la presente también se contemplan compuestos descritos para su uso en métodos para mejorar la función cognitiva en un paciente que padece síndrome de Down o enfermedad de Alzheimer, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto descrito. Los ejemplos de pacientes que padecen síndrome de Down pueden ser un paciente pediátrico (por ejemplo, un paciente de 0-11 años de edad, 0-18 años de edad, 0-6 años de edad o, por ejemplo, de 12 a 18 años de edad), un paciente adulto (por ejemplo, 18 años de edad o mayor) o, por ejemplo, un paciente más mayor (por ejemplo, 18-40 años de edad, 20-50 años de edad). Estos pacientes también pueden padecer más deterioro cognitivo y/o demencia y/o ataques, que pueden o no ser debidos a la producción de prostaglandinas y/o amiloide beta. Por ejemplo, estos pacientes también pueden padecer o pueden presentar uno o más de los siguientes síntomas asociados con un deterioro cognitivo de estadio temprano, intermedio o tardío: pérdida de la capacidad del habla, deterioro de habilidades sociales, pérdida progresiva de actividades de la vida diaria, y pueden incluir un comportamiento psicótico. En la presente se describe, por ejemplo, un compuesto descrito para su uso en un método para tratar un paciente que padece síndrome de Down o

enfermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito. Estos métodos descritos pueden producir una mejora cognitiva, por ejemplo, medida mediante IQ o la batería de ensayos cognitivos de Arizona (por ejemplo, medida con una batería de ensayos cognitivos diseñada para su uso en individuo con síndrome de Down). Por ejemplo, un paciente tratado empleando un compuesto descrito para su uso en el método descrito puede presentar al menos uno de: aumento en la memoria, mejor memoria o mejor capacidad de habla. En algunos casos, este compuesto descrito para su uso en los métodos descritos puede provocar que el paciente mejore su calidad de vida, según se mide mediante una escala de comportamiento adaptativo después de dicha administración.

En otros casos, se describe un compuesto descrito para su uso en un método para proporcionar, al menos parcialmente, a un paciente con síndrome de Down un neuroprotector (tal como un compuesto descrito), que puede provocar un retraso en la aparición de una neurodegeneración o que puede prevenir sustancialmente la neurodegeneración. La administración a un paciente puede iniciarse antes de la aparición de la neurodegeneración y/o la aparición de síntomas de neurodegeneración. En la presente se contemplan compuestos descritos para su uso en métodos para tratar y/o mejorar el deterioro cognitivo, mejorar la duración y/o la calidad del sueño y/o tratar PANDAS ("pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections", trastornos neuropsiquiátricos autoinmunológicos pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas) en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar un compuesto descrito.

En ciertos casos, un compuesto descrito utilizado mediante uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en la presente, tal como un compuesto de fórmula I.

Los compuestos descritos pueden administrarse a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación concreta variará de un paciente a otro, no solo según el compuesto o composición concretos seleccionados, sino también según la vía de administración, la naturaleza del trastorno que se está tratando, la edad y la condición del paciente, la medicación concurrente o las dietas especiales que está siguiendo el paciente, y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica, y la dosificación apropiada seguirá, en último término, el criterio del médico encargado. Para tratar las enfermedades y los trastornos clínicos indicados anteriormente, un compuesto contemplado descrito en la presente puede administrarse por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, mediante pulverización para inhalación o por vía rectal, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral puede incluir inyecciones subcutáneas, técnicas de infusión o inyecciones intravenosas o intramusculares.

En la presente también se contemplan las terapias de combinación, por ejemplo, la coadministración de un compuesto descrito y un agente activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico previsto para proporcionar un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación generalmente se realiza a lo largo de un periodo de tiempo definido (habitualmente semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia de combinación pretende incluir la administración de múltiples agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea.

La administración sustancialmente simultánea puede lograrse, por ejemplo, administrando al sujeto una única formulación o composición (por ejemplo, un comprimido o una cápsula que contenga una proporción fijada de cada agente terapéutico) o múltiples formulaciones individuales (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede realizarse por cualquier vía adecuada que incluye, pero no se limita a las vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y la absorción directa a través de tejidos de las membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse mediante inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa.

La terapia de combinación también puede incluir la administración de los agentes terapéuticos según se describió anteriormente en otra combinación con otros ingredientes biológicamente activos y terapias sin fármacos. Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento sin fármacos, el tratamiento sin fármacos puede realizarse en cualquier momento adecuado, con la condición de que se logre un efecto beneficioso por la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin fármacos. Por ejemplo, en los casos apropiados, el efecto beneficioso aún puede lograrse cuando el tratamiento sin fármacos se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizá durante días o incluso semanas.

Los componentes de la combinación pueden administrarse a un paciente de modo simultáneo o secuencial. Se

apreciará que los componentes pueden estar presentes en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por tanto, se administran de modo simultáneo. Como alternativa, los ingredientes activos pueden estar presentes en vehículos farmacéuticos distintos, tales como formas de dosificación oral convencionales, que pueden administrarse de modo simultáneo o secuencial.

Por ejemplo, para un tratamiento contemplado del dolor u otras indicaciones contempladas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down), un compuesto descrito puede coadministrarse con otro producto terapéutico para el dolor, tal como un opioide, un modulador de receptores de cannabinoides (CB-1 o CB-2), un inhibidor de COX-2, acetaminofeno y/o un agente antiinflamatorio no esteroideo. Otros productos terapéuticos, por ejemplo, para su uso en el tratamiento del dolor, que pueden coadministrarse incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol, y levorfanol.

Otros productos terapéuticos contemplados para la coadministración incluyen aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenopropeno, cetoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ceterolaco, piroxicamo, meloxicamo, tenoxicamo, droxicamo, lornoxicamo, celecoxib, parecoxib, rimonabant y/o etoricoxib.

III. Composiciones farmacéuticas

Esta descripción describe composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos, según se describen en la presente, formulados junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente descripción describe composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos, según se describen en la presente, formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las formulaciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), rectal, vaginal, o en aerosol, aunque la forma de administración más adecuada en cualquier caso concreto dependerá del grado y la gravedad del trastorno que se está tratando y de la naturaleza del compuesto concreto que se está usando. Por ejemplo, las composiciones descritas pueden formularse como una dosis unitaria y/o pueden formularse para la administración oral o subcutánea.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas pueden usarse en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto descrito, como ingrediente activo, mezclado con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, entéricas o parenterales. El ingrediente activo puede combinarse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para el uso. El compuesto activo de la presente se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o trastorno de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes para la formación de comprimidos convencionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito o una de sus sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, esto significa que el ingrediente activo está disperso de modo uniforme a través de la composición, de manera que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

En las formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición de la presente se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) ligantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de calcio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acético y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas; y (10) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro usando excipientes, tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

Un comprimido puede prepararse mediante prensado o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Pueden prepararse comprimidos prensados usando ligantes (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricantes, diluyentes inertes, conservantes, disgregantes (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agentes tensioactivos o dispersantes. Pueden prepararse

comprimidos moldeados moldeando una mezcla de la composición de la presente humedecida con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden estar surcados o pueden prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas, y polvos. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición de la presente, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se emplean habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ciclodextrinas y sus mezclas.

Las suspensiones, además de la composición de la presente, pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y sus mezclas.

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

Las formas de dosificación para la administración transdérmica de una composición de la presente incluyen polvos, pulverizados, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El componente activo puede mezclarse bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que sea necesario.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de una composición de la presente, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o sus mezclas.

Los polvos y los pulverizados pueden contener, además de una composición de la presente, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizados pueden contener además propelentes adaptados, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Como alternativa, las composiciones y los compuestos descritos en la presente pueden administrarse mediante un aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contengan el compuesto. Puede usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, un propelente de fluorocarbono). Pueden usarse nebulizadores sónicos, porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, que puede provocar la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones de la presente. Normalmente, un aerosol acuoso se fabrica formulando una disolución o suspensión acuosa de una composición de la presente junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían según los requisitos de la composición de la presente concreta, pero generalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic, o polietilenglicol), proteínas inocuas, tales como albúmina de suero, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos, tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcares. Los aerosoles en general se preparan a partir de disoluciones isotónicas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden una composición de la presente en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, isotónicas y estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en disoluciones o suspensiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, o agentes suspensores o espesantes.

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

También se contemplan formulaciones farmacéuticas entéricas que incluyen un compuesto descrito y un material

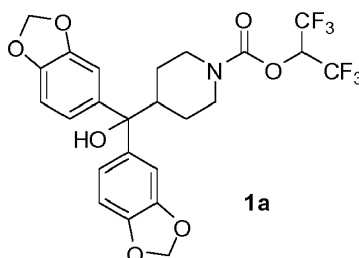
entérico, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables para ellos. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago y que son predominantemente solubles en los fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tracto gastrointestinal (intestino) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es de aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es de aproximadamente 6,5, y el pH del íleon distal es de aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8, o de aproximadamente 10,0. Los ejemplos de materiales entéricos incluyen acetato ftalato de celulosa ("cellulose acetate phthalate", CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa ("hydroxypropyl methylcellulose phthalate", HPMCP), poli(acetato ftalato de vinilo) ("polyvinyl acetate phthalate", PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa ("hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate", HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilclorotrimetilamonio, resinas naturales, tales como zeína, goma laca y coloforio de copal, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles en el mercado (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los anteriores materiales es conocida o puede determinarse con facilidad *in vitro*. Lo anterior es una lista de materiales posibles, pero los expertos en la técnica que aprovechen la descripción reconocerán que no es exhaustiva y que existen otros materiales entéricos que cumplen los objetivos de la presente descripción.

Ejemplos

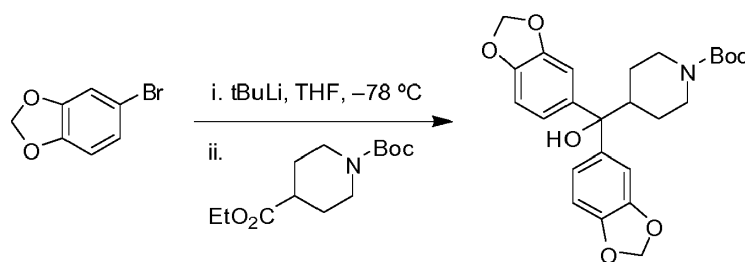
Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse mediante una serie de formas basándose en las indicaciones contenidas en la presente y en procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, pueden elegirse para que constituyan las condiciones convencionales de esa reacción, a menos que se indique lo contrario. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que las funcionalidades presentes sobre diversas porciones de la molécula deben ser compatibles con los reactivos y las reacciones propuestos. Los sustituyentes no compatible con las condiciones de reacción serán evidentes para los expertos en la técnica, y para ellos se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles en el mercado o pueden prepararse con facilidad mediante métodos convencionales a partir de materiales conocidos.

Todos los productos químicos disponibles en el mercado se obtuvieron de Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, Maybridge o similares, y se usaron sin mayor purificación, excepto cuando se indica. Los disolventes secos se obtienen, por ejemplo, haciéndolos pasar a través de columnas de alúmina activada. Todas las reacciones se realizan generalmente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte usando un equipo de vidrio cocido al horno a menos que se indique lo contrario. La cromatografía de resolución rápida se realiza usando gel de sílice 60 de malla 230-400. Los espectros de RMN se generaron en instrumentos Varian 400 MHz Bruker 300, Bruker 400, Bruker 500 o Bruker 600 MHz, o similares. Los desplazamientos químicos generalmente se registran en ppm con relación al tetrametilsilano (TMS), indicándose las multiplicidades como s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), t (tripleto), dt (doblete de tripletes), q (cuadrupleto), qd (cuadrupleto de dobletes), hept (heptupleto), m (multiplete).

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

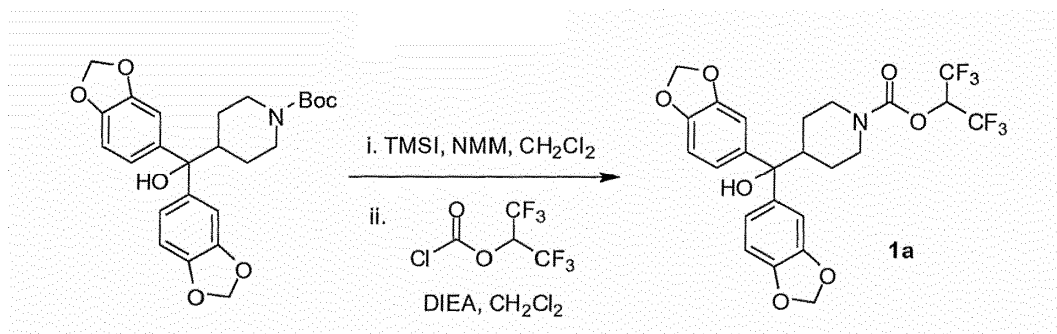


Etapla 1: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



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

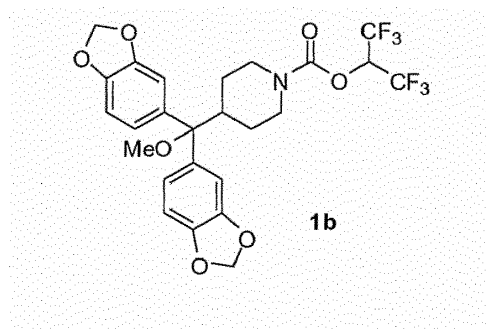
Etapla 2: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1a)



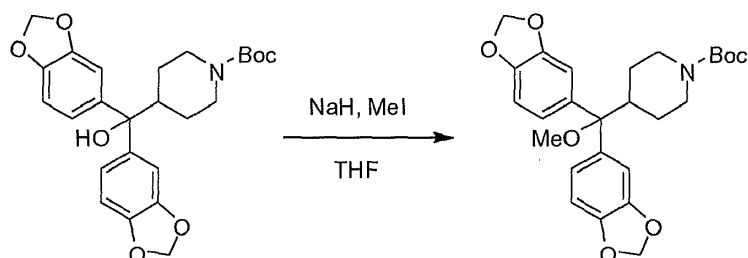
A una disolución de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,15 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8 ml) se le añadió *N*-metilmorfolina (82 µl, 0,75 mmol) y yodotrimetilsilano (120 mg, 0,60 mmol). Después de una TLC indicase el consumo completo del material de partida, la mezcla se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar la amina secundaria bruta, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

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

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

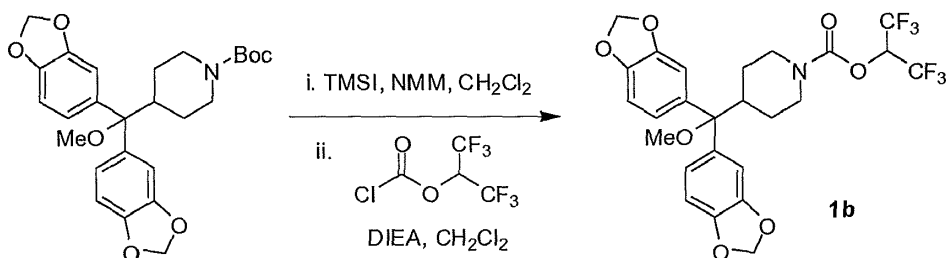


Etapa 1: Preparación 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



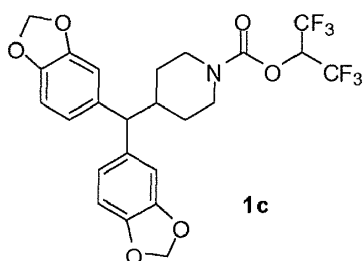
- 5 A una suspensión espesa de NaH (88 mg, 2,2 mmol, al 60% en aceite mineral) en THF seco (5,0 ml) se le añadió 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmol). Después de 30 min, se añadió yodometano (468 mg, 143 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más. La reacción se extinguió mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en SiO₂ (EtOAc al 20%/hexanos) para proporcionar 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite viscoso transparente (94 mg, 91%): RMN de ¹H 600 MHz (CDCl₃) δ 6,79-6,74 (m, 6H), 5,96-5,95 (m, 4H), 4,08 (sa, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,94-0,81 (m, 2H).

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

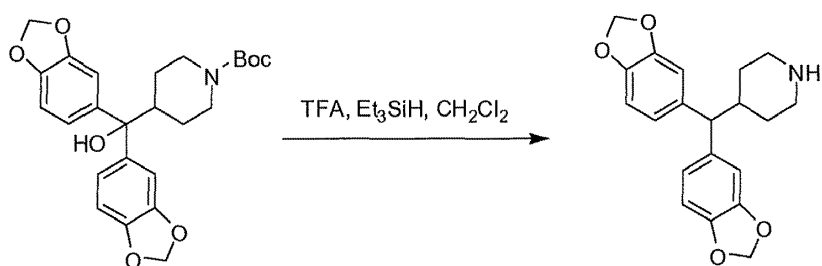


- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ¹H 500 MHz (CDCl₃) δ 6,88-6,84 (m, 6H), 6,06 (s, 4H), 5,79-5,71 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 15,2 Hz, 2H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,10-0,93 (m, 2H); HRMS (ESI+) *m/z* calc. para [M+H]⁺ C₂₅H₂₄F₆NO₇: 564,1457; encontrado: 564,1460.

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

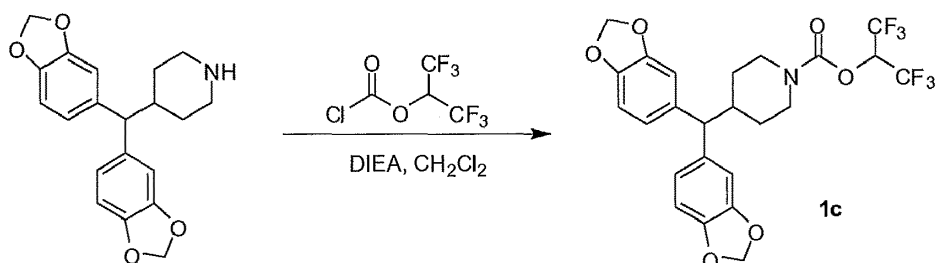


Etapa 1: Preparación de dibenzo[d][1,3]dioxol-5-il(piperidin-4-il)metanol



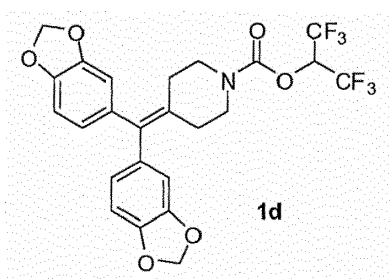
- 5 A una disolución en agitación de amina protegida con *N*-Boc (0,050 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió Et₃SiH (0,50 mmol). Después de 1 min, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de N₂ para proporcionar el producto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

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

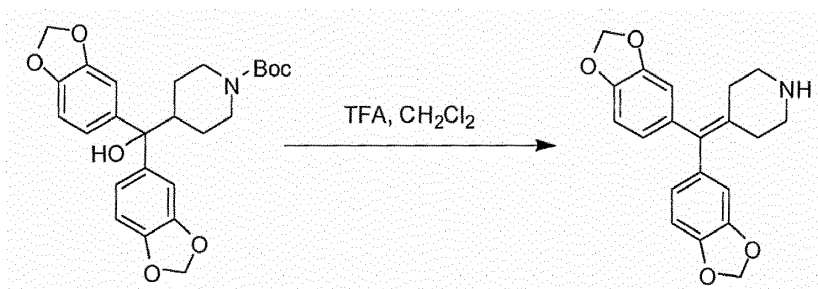


- 15 El compuesto del título se preparó a partir de la amina bruta según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 6,72 (m, 6H), 5,91 (s, 4H), 5,75 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,13 (m, 2H); HRMS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

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

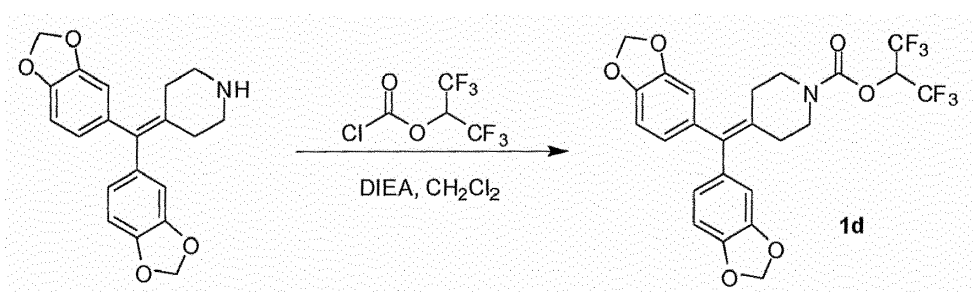


Etapa 1: Preparación de dibenzo[d][1,3]dioxol-5-il(piperidin-4-il)metanol



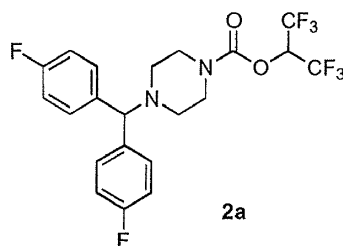
A una disolución en agitación de amina protegida con *N*-Boc (50 mg, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de N₂ para proporcionar el producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

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



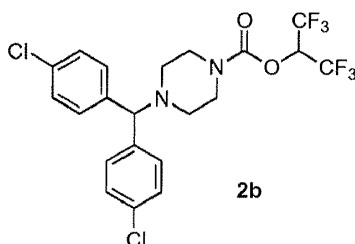
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de la amina bruta según los procedimientos representativos del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ¹H 600 MHz (CDCl₃) δ 6,74 (dd, *J* = 7,9, 5,4 Hz, 2H), 6,58-6,53 (m, 4H), 5,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 4H), 5,76 (dt, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 2,40 (dt,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

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



- 15 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,33 (*m*, 4H), 6,98 (*m*, 4H), 5,72 (*m*, 1H), 4,25 (*s*, 1H), 3,55 (*m*, 4H), 2,38 (*m*, 4H), HRMS *m/z* calc. para [M+H]⁺ C₂₁H₁₈F₈N₂O₂: 483,1313; encontrado: 483,1315.

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

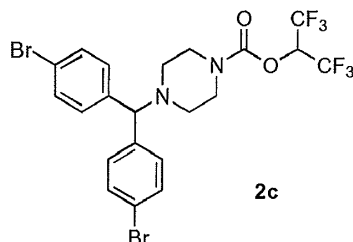


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(bis(4-clorofenil)metil)piperazina disponible en el

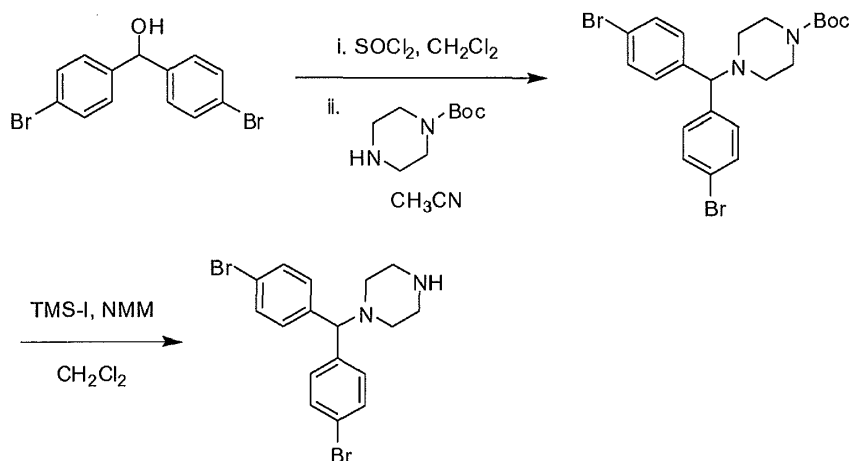
mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,29 (m, 8H), 5,72 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,38 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 515,0722; encontrado: 515,0725.

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

5



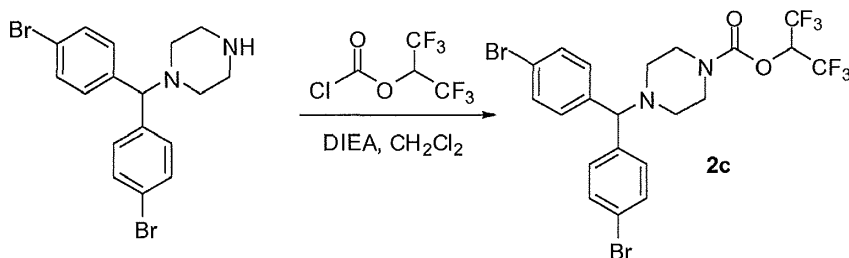
Etapas 1-2: Preparación de 1-(bis(4-bromofenil)metil)piperazina



- 10 A una disolución en agitación de bis(4-bromofenil)metanol (0,060 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) se le añadió cloruro de tionilo (40 μl , 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. La reacción se evaporó hasta la sequedad bajo una corriente de N_2 y el producto bruto se redisolvió en acetonitrilo (1,0 ml). Se añadió 1-Boc-piperazina (22,3 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se redisolvió en CH_2Cl_2 y se hizo pasar a través de un lecho corto de SiO_2 , para proporcionar 1-Boc-4-difenilmetilpiperazina.
- 15

La difenilmetilpiperazina protegida se trató con TMSI según el protocolo representativo para la desprotección de Boc como se describió anteriormente en el ejemplo 1, etapa 2.

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

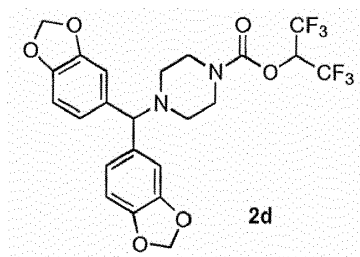


20

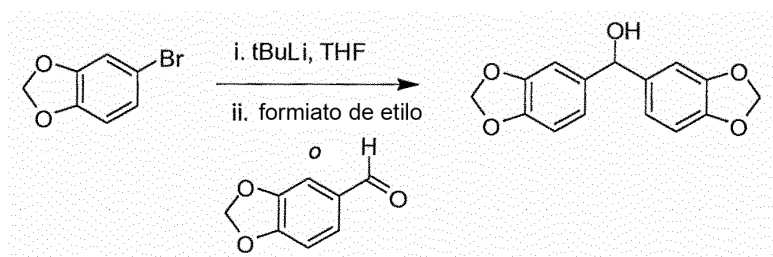
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 5,72 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,38 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: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

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

25

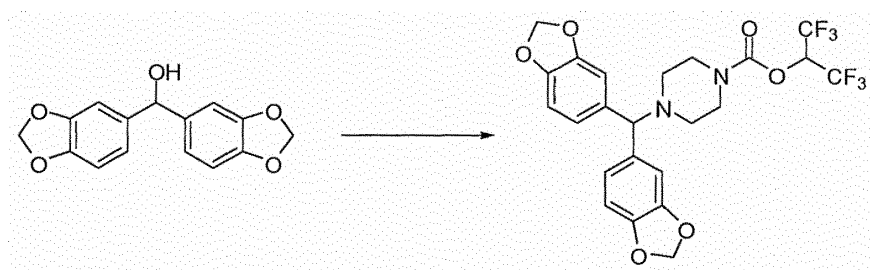


Etapas 1: Preparación de dibenzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanol



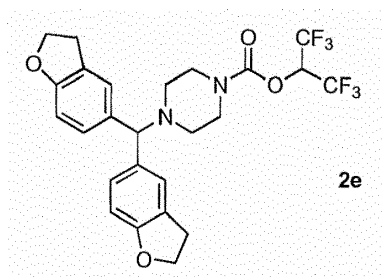
- 5 A una disolución en agitación de *tert*-butil-litio (1,8 ml, 3,1 mmol, 1,7 M en pentano) a -78 °C se le añadió gota a gota una disolución de 5-bromobenzo-1,3-dioxol (1,5 mmol) en THF (3 ml). Después de 30 min, se añadió benzo-1,3-dioxol-5-carbaldehído (1,5 mmol) o formiato de etilo (0,5 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. La reacción se extinguió mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se reunieron, se
- 10 secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite bruto mediante una cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 20%/hexanos) proporcionó el producto de difenilmetanol.

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



- 15 El compuesto del título se sintetizó según los procedimientos representativos del ejemplo 7: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 6,90 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,91 (s, 4H), 5,73 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,39 (m, 4H); HRMS *m/z* calc. para [M+H]⁺ C₂₃H₂₀F₆N₂O₆: 535,1298; encontrado: 535,1316.

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

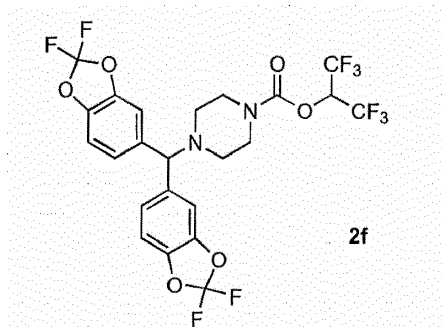


El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano y formiato de etilo según el procedimiento representativo del ejemplo 8: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,19 (s, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz,

2H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,72 (7, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,52 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 3,16 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 2,39 (ddd, $J = 9,8, 9,8, 5,1$ Hz, 4H).

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

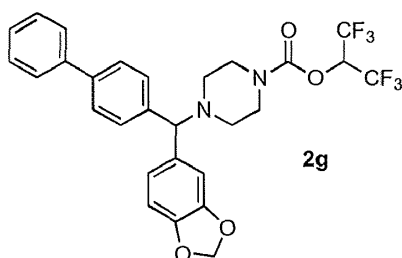
5



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

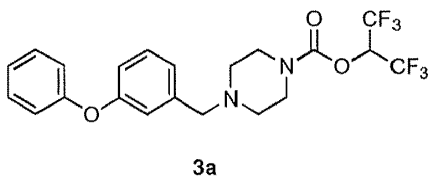
10

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



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

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

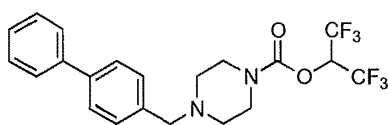


3a

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

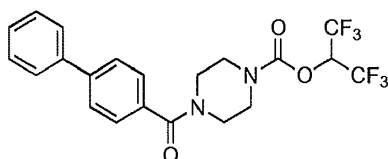
25

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

**3b**

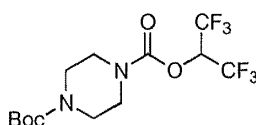
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperazina disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,57 (m, 4H), 7,41 (m, 5H), 5,75 (m, 1H), 3,57 (m, 6H), 2,50 (m, 4H); HRMS m/z calc.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

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

**3c**

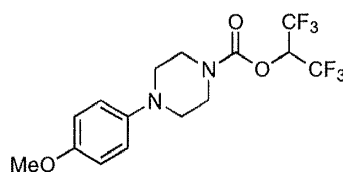
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de [1,1'-bifenil]-4-il-(piperazin-1-il)metanona disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,65(d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,39 (m, 1H),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

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

**3d**

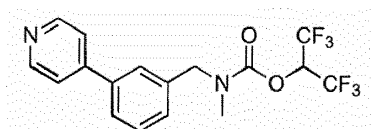
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-Boc-piperazina disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 5,75 (m, 1H), 3,49 (m, 8H), 1,47 (s, 9H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$,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

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

**3e**

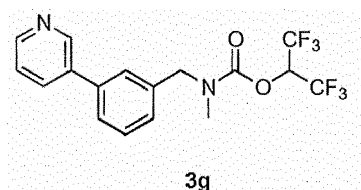
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(4-metoxifenil)piperazina disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6,89 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,06 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$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

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

**3f**

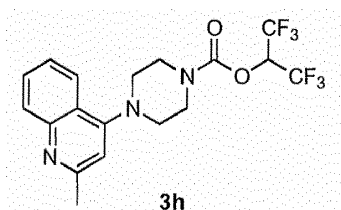
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de *N*-metil-1-(3-(piridin-4-il)fenil)metanamina disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,59 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 4,8$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

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



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

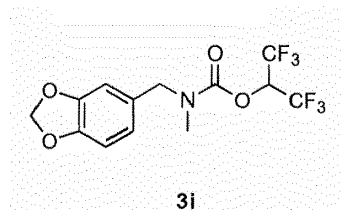
Ejemplo de referencia 19: 4-(2-metilquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3h)



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

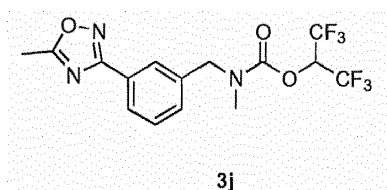
Ejemplo de referencia 20: (benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-(metil)carbamato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3i)

20



- 25 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(benzo[d][1,3]dioxo1-5-il)-*N*-metilmetanamina disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6,77 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_4$: 360,0665; encontrado: 360,0671.

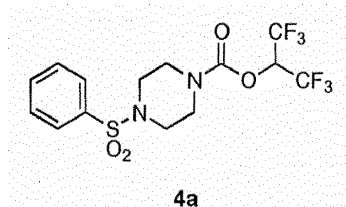
Ejemplo de referencia 21: metil-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)carbamato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3j)



- 30 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de *N*-metil-1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina disponible en el mercado, según el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa 2: RMN de

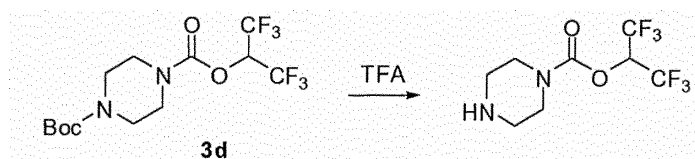
^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,02 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$: 398,0926; encontrado: 398,0929.

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



5

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

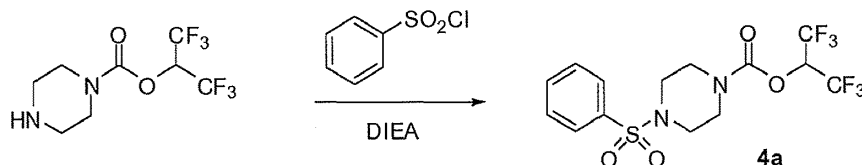


10

A una disolución de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) (42 mg, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (63 mg, 1,54 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar la amina desprotegida bruta, que se usó en posteriores reacciones sin más purificación.

15

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

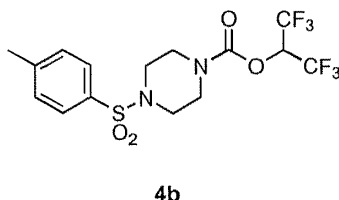


20

La amida bruta se redisolvió en CH_2Cl_2 (3,0 ml) y a esta disolución se le añadió cloruro de bencensulfonyl (21 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol). Después de agitar durante 6 h, la mezcla de reacción se extinguió con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida (EtOAc al 10%/hexanos) para producir el compuesto del título (38 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 421,065; encontrado: 421,0653.

25

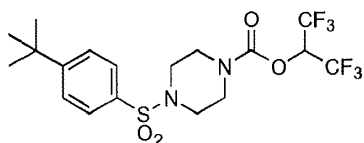
Ejemplo de referencia 23: 4-tosilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4b)



30

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonyl según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,66 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 435,0808; encontrado: 435,0815.

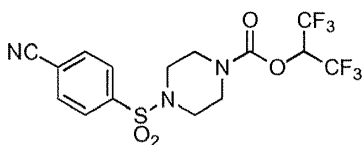
Ejemplo de referencia 24: 4-((4-(*tert*-butil)fenil)sulfonyl)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4c)



4c

5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de 4-(*tert*-butil)bencen-1-sulfonylo según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,68 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 1,35 (s, 9H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 477,1277; encontrado: 477,1285.

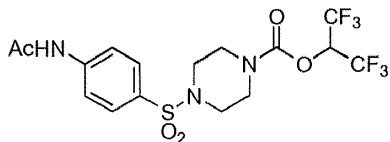
Ejemplo de referencia 25: 4-((4-cianofenil)sulfonyl)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4d)



4d

10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de 4-cianobencen-1-sulfonylo según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,88 (m, 4H), 5,67 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 446,0604; encontrado: 446,0608.

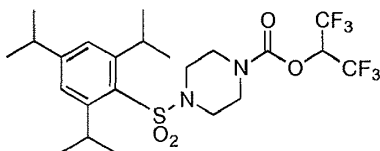
15 Ejemplo de referencia 26: 4-((4-acetamidofenil)sulfonyl)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4e)



4e

20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de 4-acetamidobencen-1-sulfonylo según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,71 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,23 (s, 3H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 478,0866; encontrado: 478,0868.

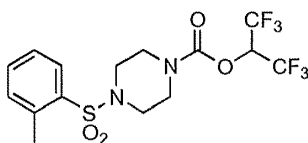
Ejemplo de referencia 27: 4-((2,4,6-triisopropilfenil)sulfonyl)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4f)



4f

25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de 4,6-triisopropilbencen-1-sulfonylo según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 18H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 547,206; encontrado: 547,2064.

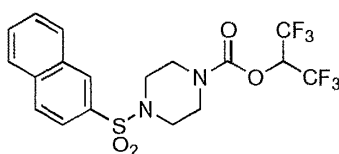
30 Ejemplo de referencia 28: 4-(*o*-tolisulfonyl)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4g)



4g

5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de 2-metilbencen-1-sulfonilo según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 5,70 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 435,0808; encontrado: 435,0813.

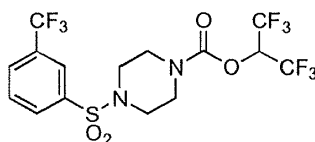
Ejemplo de referencia 29: 4-(naftalen-2-ilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4h)



4h

10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de naftalen-2-sulfonilo según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 5,64 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,13 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 471,0808; encontrado: 471,0806.

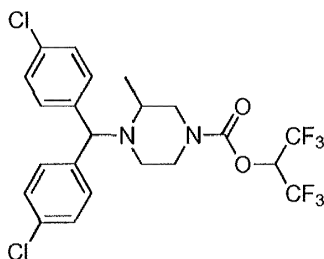
15 Ejemplo de referencia 30: 4-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4i)



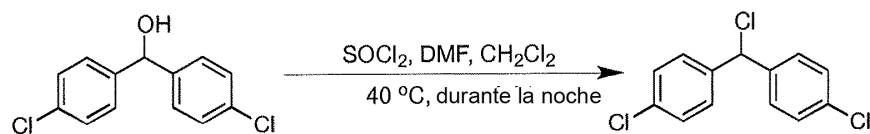
4i

20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (3d) y cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo según el procedimiento representativo del ejemplo 22: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,66 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,10 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 489,0525; encontrado: 489,0520.

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

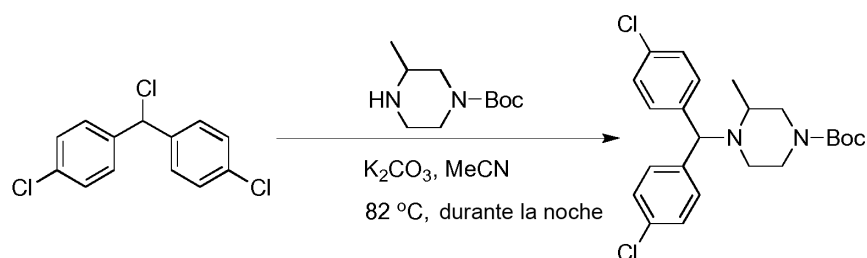


25 Etapa 1: Preparación de 1-cloro-4-[cloro(4-clorofenil)metil]benceno



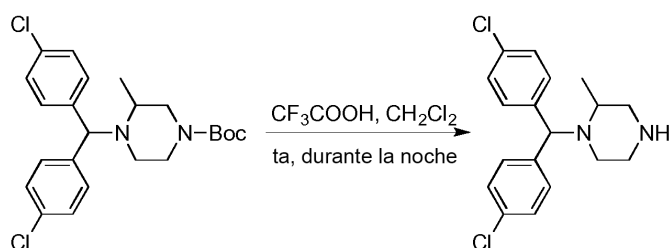
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml se cargó con bis(4-clorofenil)metanol (49,6 g, 196 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (5 ml), y diclorometano (100 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo líquido (93,3 g, 790 mmol, 4,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la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

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



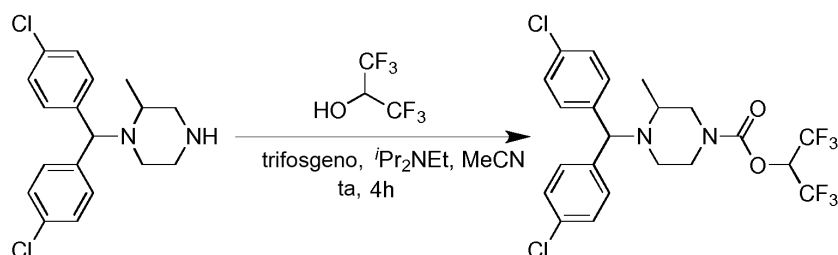
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.), 1-cloro-4-[cloro(4-clorofenil)metil]benceno (5,46 g, 20,1 mmol, 2,01 equiv.), carbonato de potasio (6,90 g, 49,9 mmol, 5,00 equiv.), y acetonitrilo (30 ml). La disolución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

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



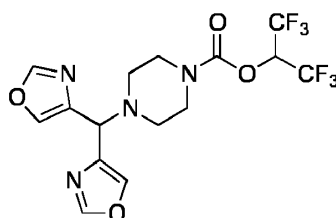
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,800 g, 1,84 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (15 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota. La disolución resultante se agitó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

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

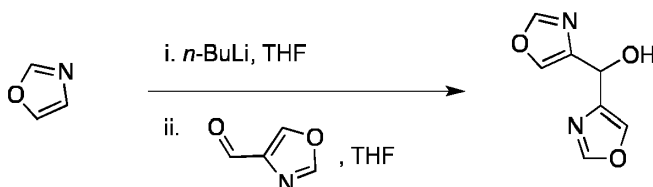


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (336 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), acetonitrilo (20 ml), y trifosgeno (198 mg, 0,670 mmol, 0,330 equiv.). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (942 mg, 7,29 mmol, 3,65 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadió 1-[bis(4-clorofenil)metil]-2-metilpiperazina (670 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua (3 x 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). El producto (218 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 56,4 mg (5% de rendimiento) de 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,36 (m, 8H), 5,69-5,77 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,11-3,28 (m, 1H), 2,97 (a, 1H), 2,39-2,58 (m, 2H), 0,95-0,99 (m, 3H). LCMS: (ESI, *m/z*): 528 [M+H]⁺.

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

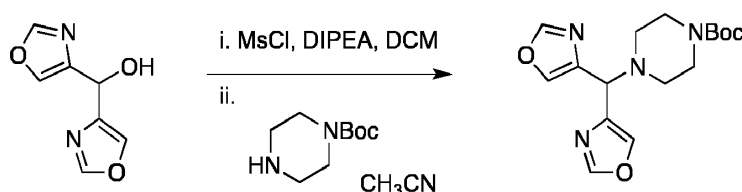


Etapla 1: Preparación de bis(oxazol-4-il)metanol



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

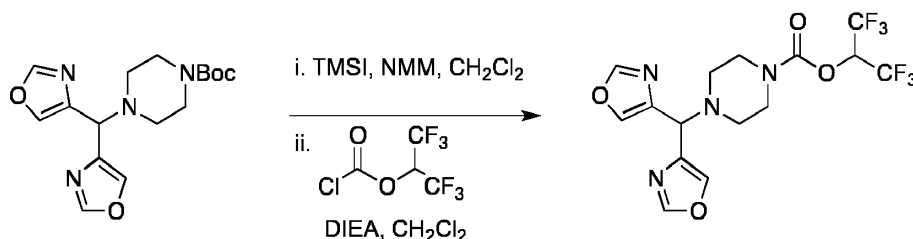
Etapla 2: Preparación de 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Un matraz de fondo redondo se cargó con bis(oxazol-4-il)metanol (200 mg, 1,20 mmol), CH₂Cl₂ (3 ml), y DIPEA (412 µl, 2,41 mmol). La disolución se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota MsCl (112 µl, 1,45 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió más MsCl (100 µl, 1,29 mmol). Después de 30 min más a 0 °C, la reacción se extinguió con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el cloruro de alquilo bruto. El intermedio bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y se trató con piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (224 mg, 1,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Las

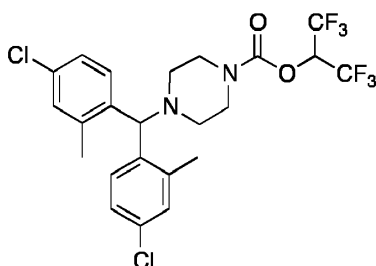
fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 al 100% hasta MeOH al 4% en CH_2Cl_2) para producir 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (114 mg, 28%) como un aceite de color marrón claro. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,87 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,45-3,37 (m, 4H), 2,53-2,40 (m, 4H), 1,39 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

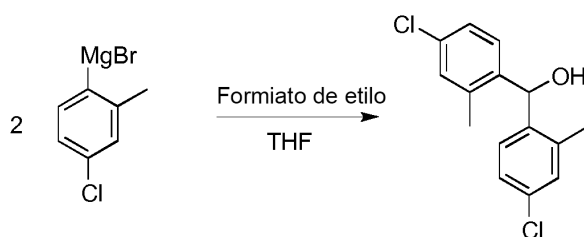


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (26 mg, 65%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 2H), 5,72 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 2,64-2,54 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

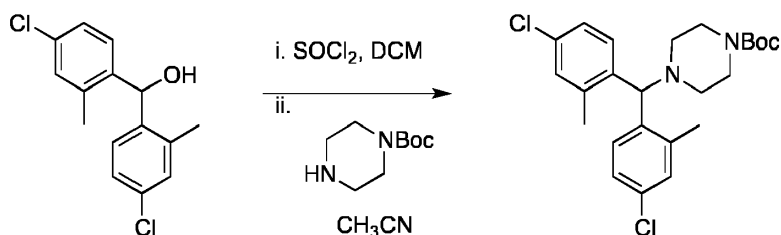


Etapa 1: Preparación de bis(4-cloro-2-metilfenil)metanol



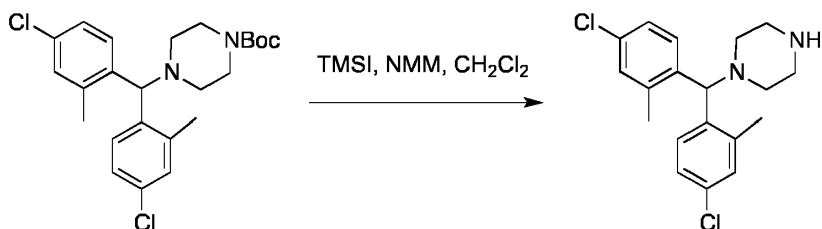
Un matraz de fondo redondo se cargó con una disolución de bromuro de 4-cloro-2-metilfenilmagnesio (10 ml de una disolución de THF 0,5 M, 5 mmol) y THF (50 ml). La disolución se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota una disolución de formiato de etilo (200 μl , 2,50 mmol, en 10 ml de THF). Se dejó la reacción en agitación a -78°C durante 15 min y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente lentamente, y se agitó durante 18 hr. La reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con salmuera (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (hexanos hasta EtOAc al 15% en hexanos) y se obtuvo bis(4-cloro-2-metilfenil)metanol (643 mg, 46%) como un sólido cristalino incoloro. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,25-7,14 (m, 6H), 6,07 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,57 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



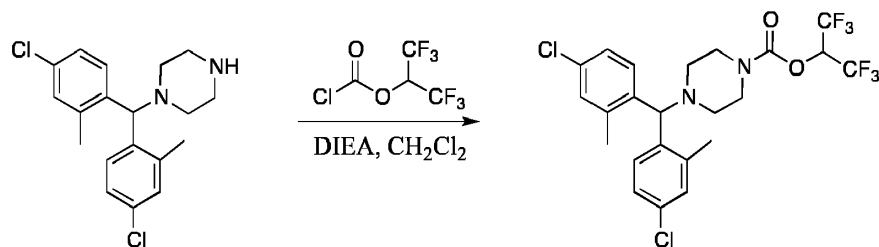
Un matraz de fondo redondo se cargó con bis(4-cloro-2-metilfenil)metanol (200 mg, 0,711 mmol) y CH_2Cl_2 (7 ml). Se añadió cloruro de tionilo (100 μl , 1,37 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se concentró. Se añadió acetonitrilo y la reacción se concentró dos veces. Se añadió acetonitrilo (6 ml), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 1,07 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1,42 mmol), y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 4 h y a 120 °C durante 18 h. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (2X). El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (hexanos al 100% hasta EtOAc al 20%) y se obtuvo el compuesto del título (184 mg, 57%) como un aceite transparente. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,44-3,37 (m, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,29 (s, 6H), 1,46 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



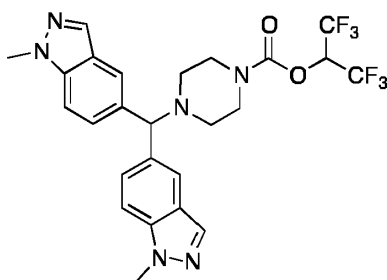
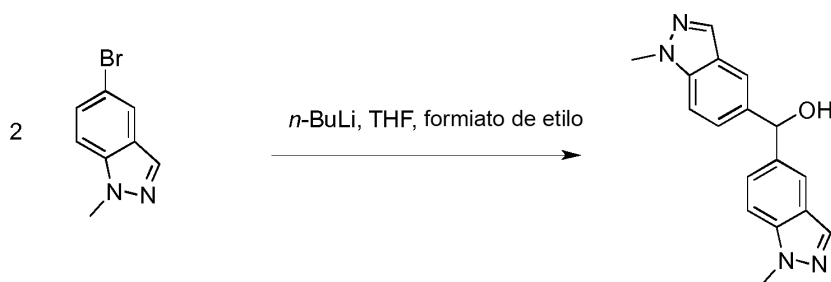
Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (184 mg, 0,491 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml), y NMM (90 μl , 0,819 mmol). Se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (70 μl , 0,491 mmol). Después de 15 min a 4 °C, la reacción se extinguió con Na_2CO_3 sat. y se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 al 100% hasta NH_3 2 M al 6% en MeOH) y se obtuvo 1-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazina (143 mg, 70%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,47 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 2,88-2,80 (m, 4H), 2,44-2,33 (m, 5H), 2,28 (s, 7H). LCMS (ESI, m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

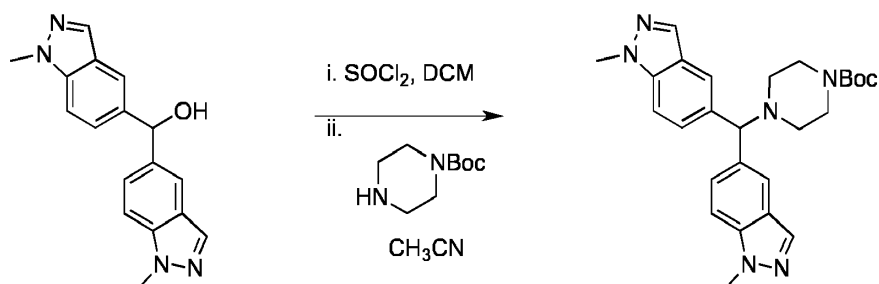


El compuesto del título se preparó a partir de 1-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazina como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (18 mg, 59%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,47 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 5,83-5,70 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,58-3,50 (m, 4H), 2,51-2,40 (m, 4H), 2,30 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 263 $[\text{catión bis(4-cloro-2-metilfenil)metano}]^+$.

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

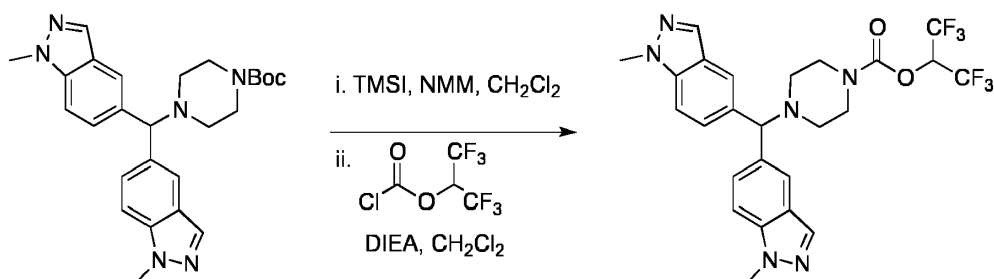
Etapa 1: Preparación de bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metanol

- 5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol (300 mg, 1,42 mmol) y THF (45 ml). La disolución se enfrió hasta -78 °C y se añadió una disolución de *n*-butil-litio (2,3 M en THF, 680 µl, 1,56 mmol) gota a gota. Después de 30 min, se añadió gota a gota una disolución de formiato de etilo (57 µl, 0,697 mmol, en 10 ml de THF), y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extinguió con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na₂CO₃), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ al 100% hasta MeOH al 10% en CH₂Cl₂) y se obtuvo bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metanol (134 mg, 32%) como un aceite marrón. RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,90 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,7, 1,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,02 (s, 7H). LCMS (ESI, *m/z*): 293 [M+H]⁺.

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

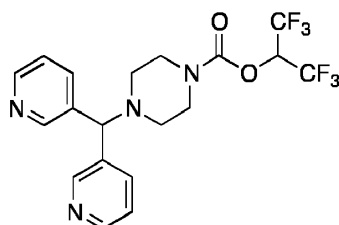
- 15 Un matraz de fondo redondo se cargó con bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metanol (50 mg, 0,17 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió cloruro de tionilo (25 µl, 342 mmol) y se obtuvo una disolución turbia. Después de 15 min, la disolución se transformó en una disolución rosa transparente y se agitó a temperatura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

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

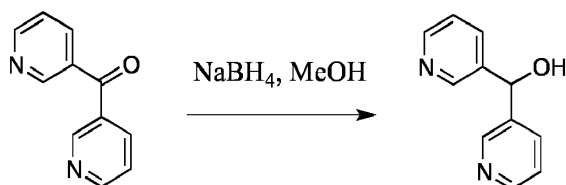


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bis(1-metil-1H-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (12 mg, 35%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H),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

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

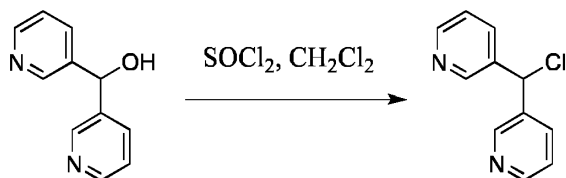


Etapla 1: Preparación de di(piridin-3-il)metanol



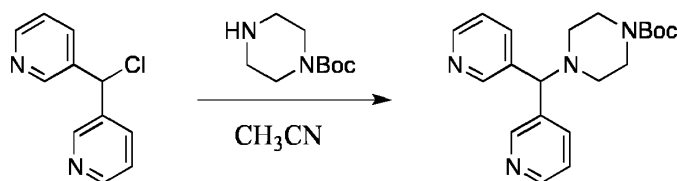
Un matraz de fondo redondo se cargó con di(piridin-3-il)metanona (500 mg, 2,72 mmol), MeOH (30 ml), y CH₂Cl₂ (15 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaBH₄ (51 mg, 1,35 mmol) en una porción. La disolución se agitó durante 1 h a 0 °C y se extinguió con NaOH 1 N, y la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3X).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

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



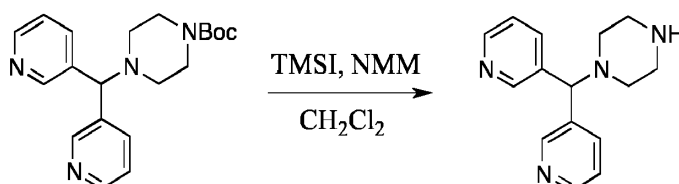
Un matraz de fondo redondo se cargó con di(piridin-3-il)metanol (600 mg, 3,22 mmol) y CH₂Cl₂ (50 ml). Se añadió cloruro de tionilo (353 µl, 4,83 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna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

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



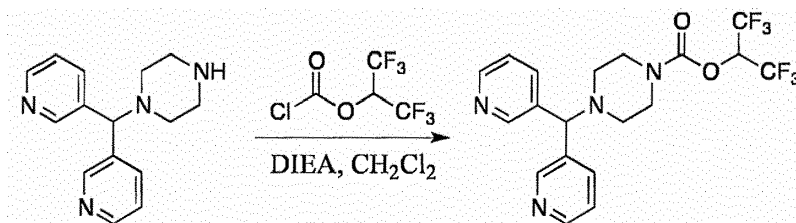
Un matraz de fondo redondo se cargó con 3,3'-(clorometilen)dipiridina (415 mg, 2,03 mmol), piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g, 6,45 mmol) y acetonitrilo (50 ml). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 hr, se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en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

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



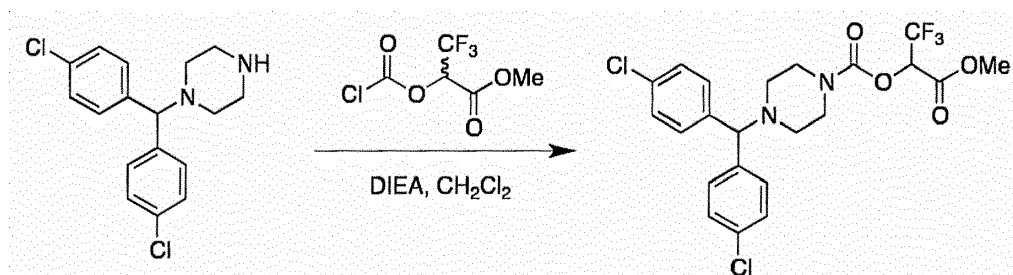
Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,621 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml), y NMM (136 µl, 1,23 mmol). La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (106 µl, 0,745 mmol). Después de 10 min a 0 °C, se añadió más TMSI (100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

Etapas 5: Preparación de 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (21)



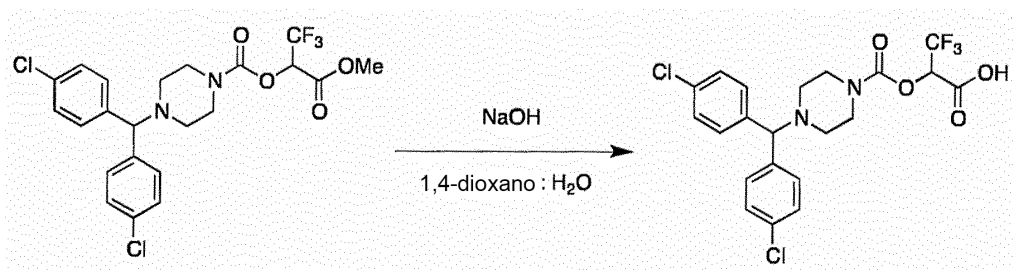
Se preparó 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo a partir de 1-(di(piridin-3-il)metil)piperazina como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (23 mg, 33%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,66 (s, 3H), 8,51 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,27 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 5,72 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (d, *J* = 4,4 Hz, 7H), 2,43 (dt, *J* = 10,4, 4,4 Hz, 8H). MS *m/z* calc. para [M+H]⁺ C₁₉H₁₈F₆N₄O₂: 449,1; encontrado: 449,0.

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



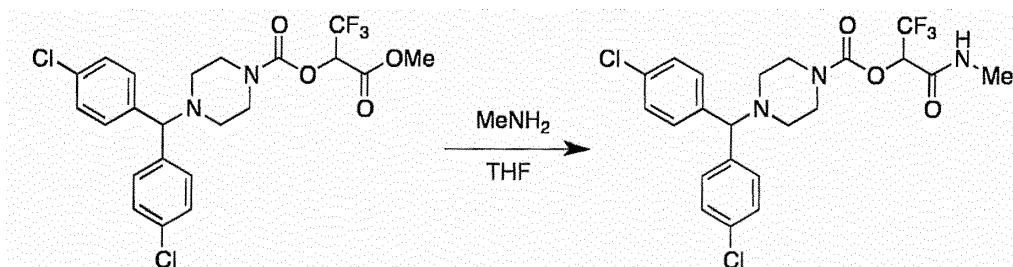
A una disolución en agitación de trifosgeno (65 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le añadió metil-3,3,3-trifluoro-DL-lactato (116 mg, 0,73 mmol), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,19 mmol). Después de 2 h, se añadió 1-(bis(4-clorofenil)metil)piperazina (160 mg, 0,50 mmol) como una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

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



A una disolución en agitación de 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-3-oxopropan-2-ilo (6h) (18 mg, 0,036 mmol) en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano:agua (1 ml) se le añadió NaOH (360 μl , 0,36 mmol, 1,0 N en agua). Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se extinguió mediante la adición de HCl 1 N acuoso (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3x, 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una TLC preparativa en SiO_2 (EtOAc al 50%/hexanos, HCO_2H al 1%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (9,1 mg, 52%): RMN de ^1H (600 MHz (CDCl_3) δ 7,42 (d, J = 7,32 Hz, 4H), 7,30 (d, J = 8,16 Hz, 4H), 5,35 (s, 1H), 4,53 (sa, 1H), 3,78-3,53 (m, 4H), 2,81-2,54 (m, 4H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 491,0747; encontrado: 491,0735.

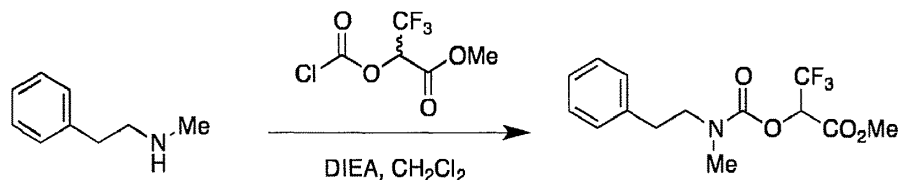
Ejemplo de referencia 38: 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-(metilamino)-3-oxopropan-2-ilo (6j)



A una disolución en agitación de 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-3-oxopropan-2-ilo (6h) (41 mg, 0,081 mmol) en THF (2 ml) se le añadió metilamina (0,81 ml, 0,81 mmol, 1,0 M en THF). Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente, la reacción se extinguió mediante la adición de HCl 1 N acuoso (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3x, 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante una TLC preparativa en SiO_2 (EtOAc al 50%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (30 mg, 73%): RMN de ^1H 600 MHz (CDCl_3) δ 7,31 (d, J = 8,50 Hz, 4H), 7,27 (d, J = 8,52 Hz, 4H), 6,05 (sa, 1H), 5,48 (q, J = 7,10 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,66-3,51 (m, 3H), 3,46 (dd, J = 4,67, 15,51 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 4,90 Hz, 3H), 2,45 (d, J = 8,91 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 16,23 Hz, 2H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 504,1063;

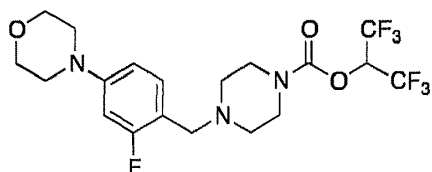
encontrado: 504,1065.

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

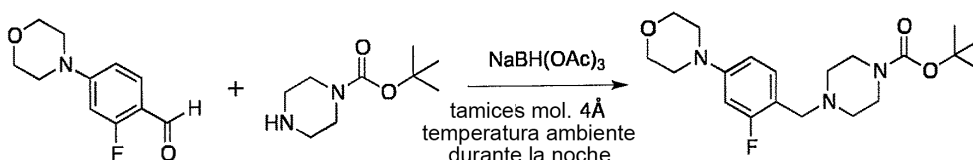


- 5 A una disolución en agitación de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le añadió metil-3,3,3-trifluoro-DL-lactato (36 mg, 0,23 mmol), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (120 μl , 0,69 mmol). Después de 2 h, se añadió *N*-metilfenetilamina (31 mg, 0,23 mmol) como una disolución en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agitó durante 2 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó directamente mediante una cromatografía de resolución rápida en SiO_2 (EtOAc al 25%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 64%): RMN de ^1H 500 MHz (CDCl_3) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 5,51-5,42 (m, 1H), 3,87 (s, 1,8H), 3,86 (s, 1,2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2,5H), 2,90-2,83 (m, 2,5H); HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$: 320,1104; encontrado: 320,1109.

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

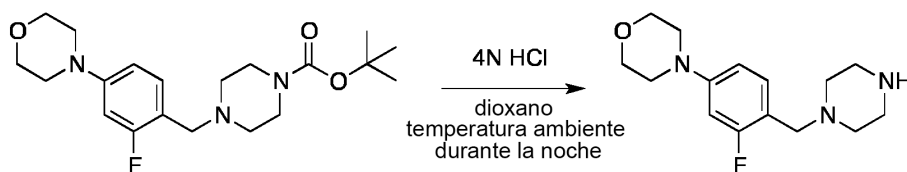


- 15 Etapa 1: Preparación de 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



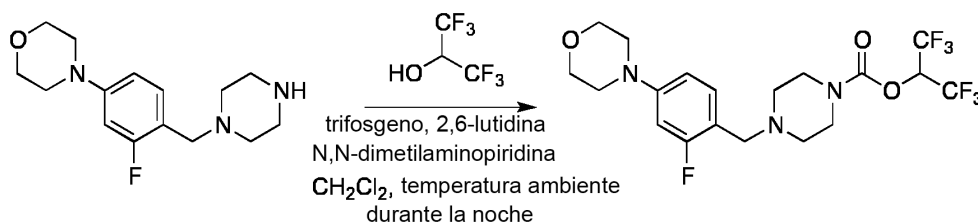
- Un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con carboxilato de terc-butil-1-piperazina (445 mg, 2,39 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. El sólido se disolvió en 10 ml de diclorometano (anhidro) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió 2-fluoro-4-morfolinobenzaldehído (500 mg, 2,39 mmol), seguido de tamices moleculares (440 mg, esferas de malla 8-12). Se dejó que la reacción continuase en agitación a la temperatura ambiente durante 1 h. En ese momento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (557 mg, 2,63 mmol, 1,10 equiv.). La reacción se controló para la desaparición del aldehído mediante una cromatografía en capa fina. Después de 15 h, la reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado (15 ml). Después de la adición de diclorometano (15 ml), la mezcla se repartió en dos fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se aplicó a una columna de cromatografía que contenía 24 g de sílice y diclorometano. Se usó un gradiente de disolvente desde diclorometano al 100% hasta metanol al 10% en diclorometano para proporcionar 833 mg (92%) de 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,43 (sa, 4H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,41 (sa, 4H), 1,46 (s, 9H).

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



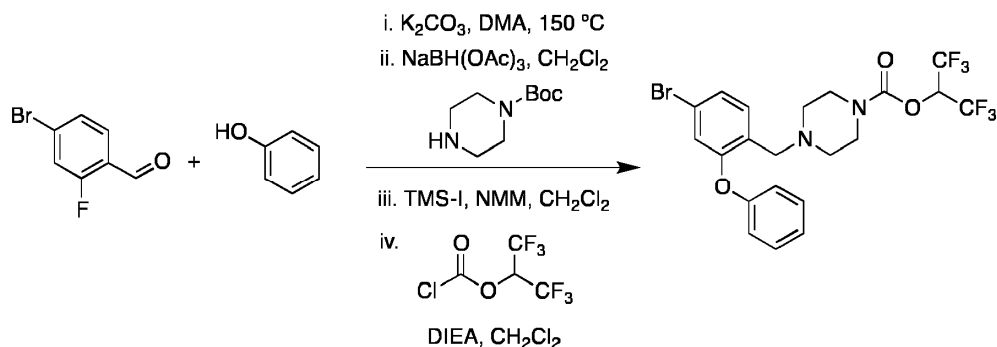
Un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (819 mg, 2,16 mmol) y diclorometano (14 ml). La disolución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido clorhídrico (3,2 ml, 4 N en dioxano) a través de una jeringa. Se retiró el baño de hielo, y la suspensión turbia resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de 20 h, la suspensión blanca se trasladó a un matraz Erlenmeyer de 250 ml y se agitó con carbonato de sodio acuoso saturado (30 ml), agua (20 ml) y diclorometano (30 ml) durante 30 min. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml), se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El aceite amarillo resultante se cromatografió en una columna de 24 g de sílice con un gradiente (diclorometano al 100% hasta diclorometano al 90%/metanol al 10% que contiene amoníaco 2 M) para proporcionar 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)morfolina como un aceite amarillo (580 mg, 96%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,22 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 13 Hz, 1H) 3,90-3,80 (m, 4H), 3,49 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,44 (sa, 4H), 1,64 (s, 1H).

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



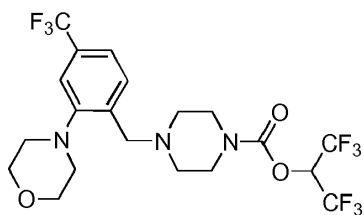
Un vial de tapón de rosca de 10 ml, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con trifosgeno (22 mg, 0,233 mmol, 0,35 equiv.) y diclorometano (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (29 µl, 0,23 mmol) a través de una jeringa a lo largo de 1 min, seguido de la adición de 2,6-lutidina (52 µl, 0,44 mmol, 2,1 equiv.) a lo largo de 1 min. Esta última adición es exotérmica, y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición. Después se añadió N,N-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,1 equiv.) a la mezcla de reacción. La disolución se mantuvo incolora y se retiró el baño de hielo. La disolución transparente resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Un vial de 10 ml distinto, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)morfolina (59,1 mg, 0,212 mmol) y diclorometano (1 ml). La disolución de cloroformiato se volvió a enfriar hasta 0 °C y la disolución de amina se añadió a la disolución de cloroformiato a lo largo de 1 min a través de una jeringa. El matraz que contenía la amina se enjuagó con diclorometano (0,25 ml) y la disolución enjuagada se añadió al matraz de reacción. Se retiró el baño de hielo, y la reacción incolora transparente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (1 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se concentraron y se aplicaron a una columna de 40 g de gel de sílice para proporcionar 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, 54 mg (58%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,18 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 5,73 (hep, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 4H), 3,53 (sa, 6H), 3,18-3,07 (m, 4H), 2,52-2,43 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 194,1 (catión 4-morfolino-2-fluorobencilo).

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

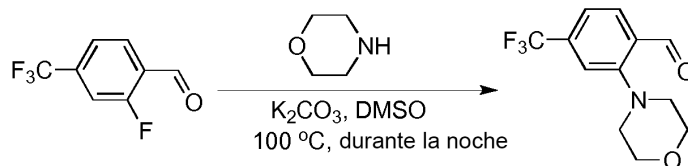


A un tubo sellado se le añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,0 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.), fenol (470 mg, 5,0 mmol, 1,0 equiv.), K_2CO_3 (691 mg, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) y DMA (10 ml). La reacción se calentó hasta $150\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 4 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía salmuera (250 ml) y el producto se extrajo con Et_2O (250 ml, 3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo remanente se usó en posteriores etapas sin más purificación. A una disolución en agitación del aldehído bruto (610 mg, 2,2 mmol, 1,0 equiv.) y *N*-Boc-piperazina (451 mg, 2,42 mmol, 1,1 equiv.) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (699 mg, 3,30 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se extinguió tras la adición de NaOH acuoso (20 ml, 1,0 M). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min y se vertió en un embudo de separación que contenía salmuera (100 ml). El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml, 3x), y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro bruto que se usó en las siguientes etapas sin más purificación. A una disolución en agitación de la piperazina bruta (290 mg, 0,65 mmol, 1,0 equiv.) y NMM (0,42 ml, 3,9 mmol, 6,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió TMS-I (0,28 ml, 1,95 mmol, 3,0 equiv.) gota a gota. Después de 1 h, la mezcla de reacción se extinguió con MeOH (1,0 ml) y se concentró bajo una corriente de N_2 . El residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite bruto que se usó sin más purificación. El compuesto del título se sintetizó según el ejemplo 1, etapa 2, a partir de la amina desprotegida. La purificación del producto bruto mediante una cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 15%/hexanos) proporcionó el compuesto del título: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,37-7,34 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 5,73 (septete, $J = 6,3\text{ Hz}$, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,51-3,48 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 4H), HRMS m/z calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrF}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 541,0561; encontrado: 541,0558.

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

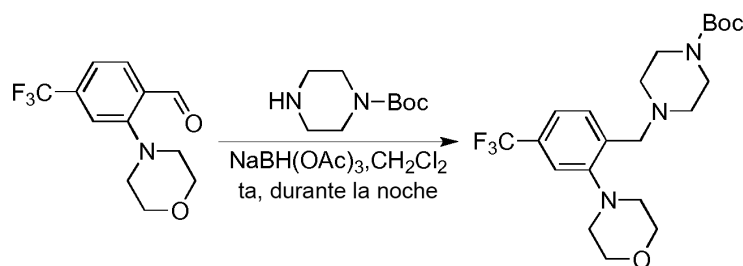


Etapas 1: 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído



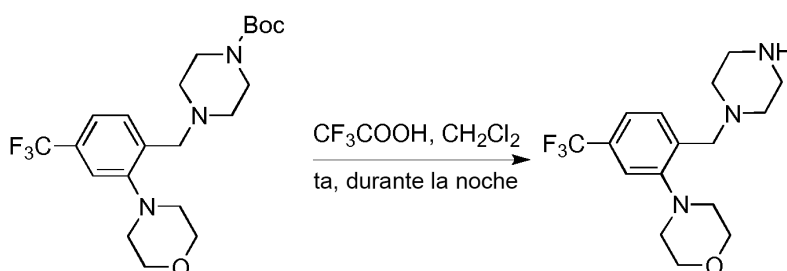
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,90 g, 9,89 mmol, 1,00 equiv.), morfolina (1,30 g, 14,9 mmol, 1,51 equiv.), carbonato de potasio (3,45 g, 25,0 mmol, 2,52 equiv.), y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la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

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



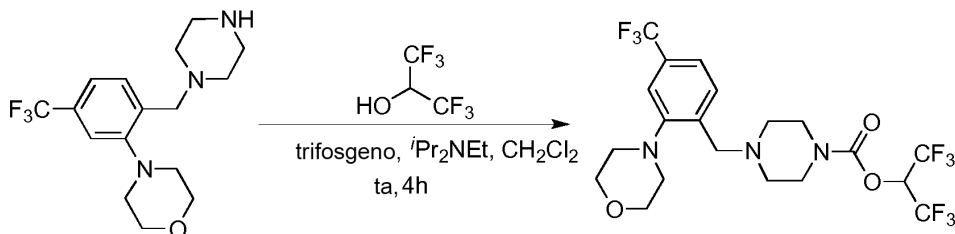
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,650 g, 3,51 mmol, 0,91 equiv.), y diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió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

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



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

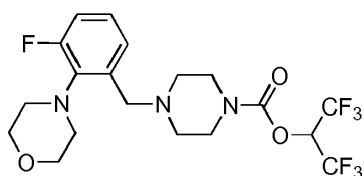
Etapla 4: 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



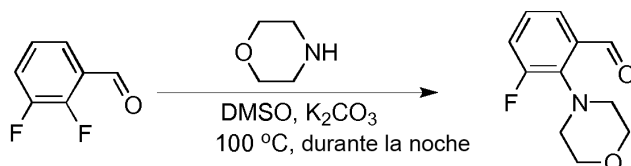
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmol, 1,10 equiv.), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmol, 0,33 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (381 mg, 2,95 mmol, 3,24 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]morfolina (300 mg, 0,910 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto bruto (337 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta 20% a lo largo

de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 171,9 mg (35% de rendimiento) de 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,54-7,623 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 5,72-5,85 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,96-3,00 (m, 4H), 2,51-2,52 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 524 [M+H]⁺.

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

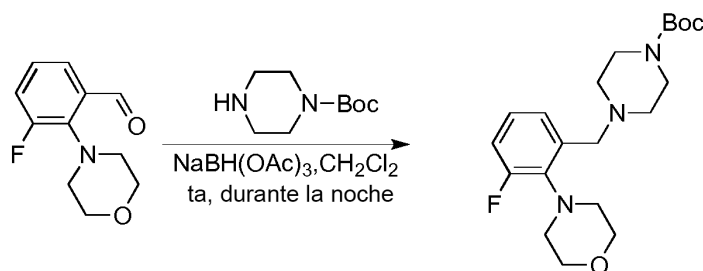


10 Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído



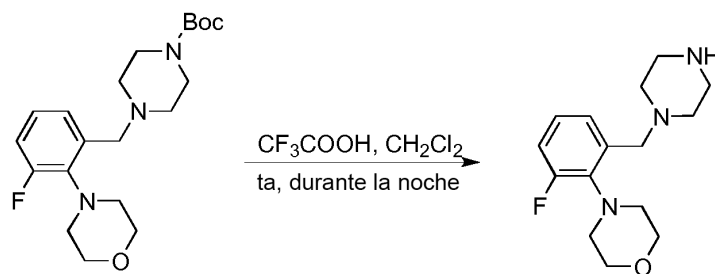
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2,3-difluorobenzaldehído (2,00 g, 14,1 mmol, 1,00 equiv.), morfolina (1,84 g, 21,1 mmol, 1,50 equiv.), carbonato de potasio (4,90 g, 35,4 mmol, 2,52 equiv.), y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C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

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



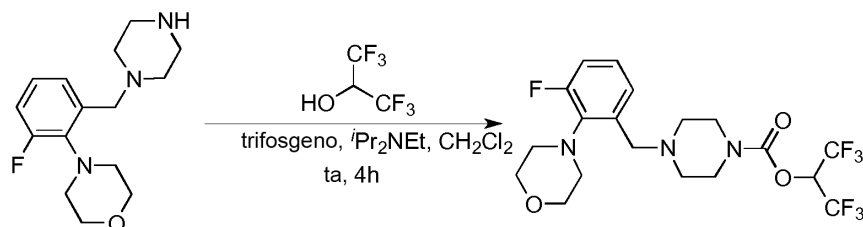
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-fluoro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,500 g, 2,39 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (404 mg, 2,17 mmol, 0,91 equiv.), y diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,38 g, 6,51 mmol, 2,72 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se lavó con H₂O (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 1,00 g (bruto) de 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro. LCMS (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺.

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



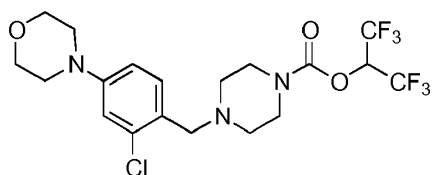
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,64 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (20 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante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

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



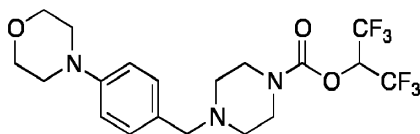
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (120 mg, 0,710 mmol, 1,00 equiv.), trifosgeno (70,0 mg, 0,240 mmol, 0,33 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (338 mg, 2,62 mmol, 3,65 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 4-[2-fluoro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina (200 mg, 0,720 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). El producto bruto (217 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 125,4 mg (36% de rendimiento) de 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H - 300 MHz (CDCl₃) δ 7,07-7,18 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 1H), 5,71-5,83 (m, 1H), 3,88 (a, 4H), 3,80 (a, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 3,10 (a, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

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



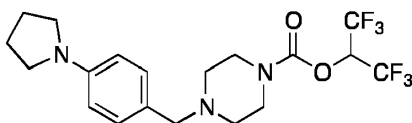
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-cloro-4-morfolinobenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,27 (m, 1H), 6,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,5,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

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



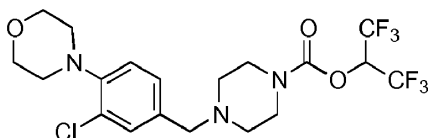
5 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-morfolinobenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,79-5,51 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,15-3,01 (m, 4H), 2,42-2,27 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 228,5 (catión 4-morfolinobencilo).

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



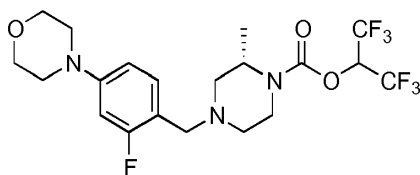
10 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H),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

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

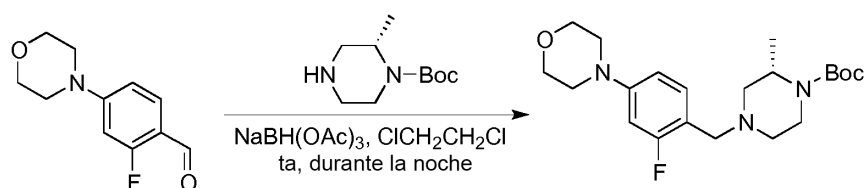


20 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-cloro-4-morfolinobenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J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

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



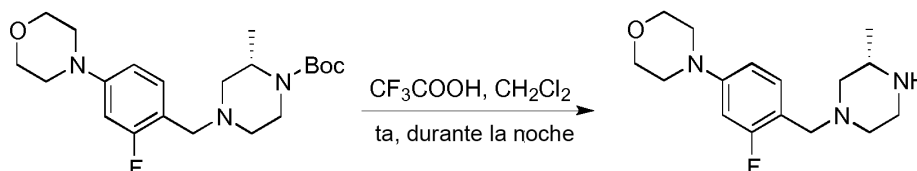
25 Etapa 1: Preparación de (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



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

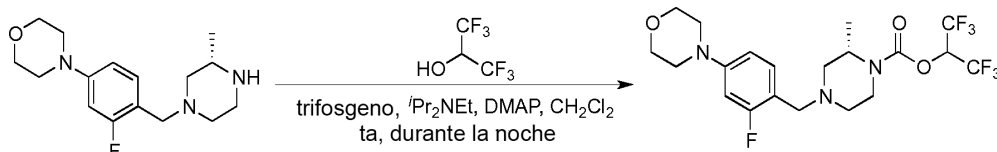
H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) para proporcionar 1,40 g (93% de rendimiento) de (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

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



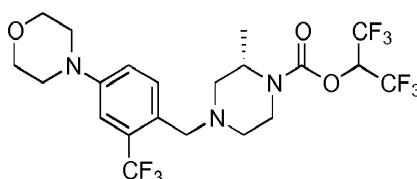
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 3,16 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,80 g, 33,3 mmol, 9,40 equiv.) a 0 °C. La disolución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

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

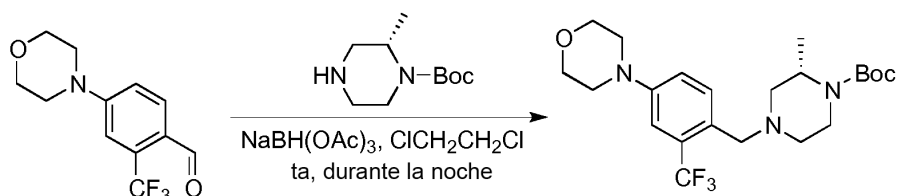


Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (142 mg, 0,480 mmol, 0,70 equiv.), y diclorometano (15 ml). Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (229 mg, 1,36 mmol, 2,00 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (352 mg, 2,72 mmol, 4,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-(3-fluoro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]morfolina (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (83,0 mg, 0,680 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 307 mg (92% de rendimiento) de (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite naranja. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,19-7,27 (m, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 5H), 3,50 (s, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,15 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 488 [M+H]⁺.

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

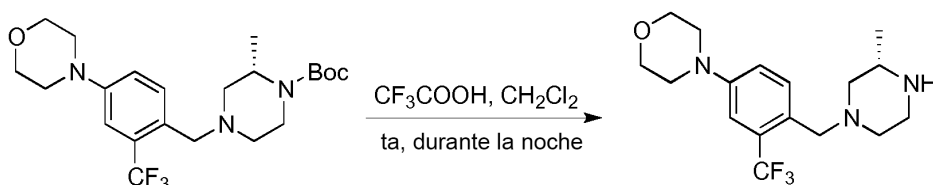


Etapas 1: Preparación de (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



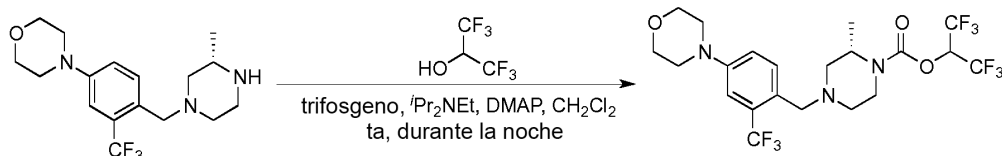
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmol, 1,00 equiv.), (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,850 g, 4,24 mmol, 1,10 equiv.), y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (20 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 1,70 g (99% de rendimiento) de (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 444 [M+H]⁺.

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



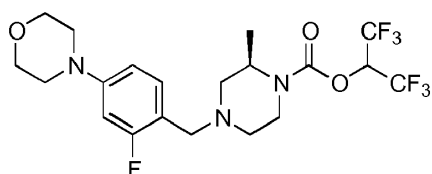
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, 3,83 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,80 g, 33,3 mmol, 8,70 equiv.) a 0 °C. La disolución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

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

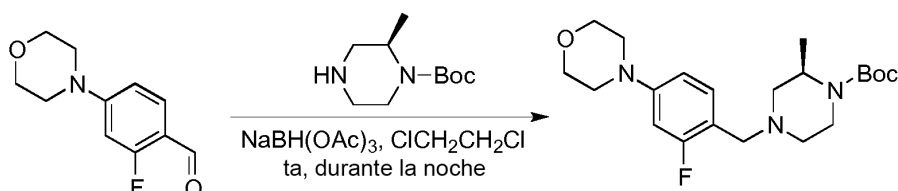


Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (121 mg, 0,410 mmol, 0,70 equiv.), diclorometano (20 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (196 mg, 1,17 mmol, 2,00 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (602 mg, 4,66 mmol, 8,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-(4-[[4-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil)morfolina (200 mg, 0,580 mmol, 1,00 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (71,0 mg, 0,580 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 228 mg (73% de rendimiento) de (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,27 (a, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,55 (s, 2H), 3,26 (a, 1H), 3,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS: (ESI, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

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

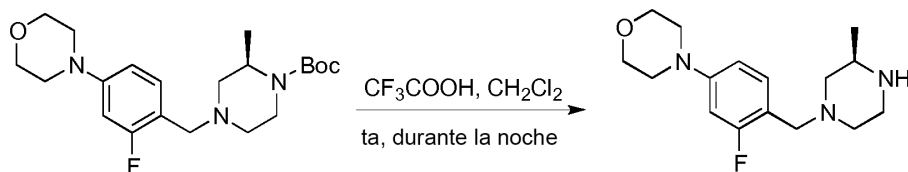


Etapla 1: Preparación de (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

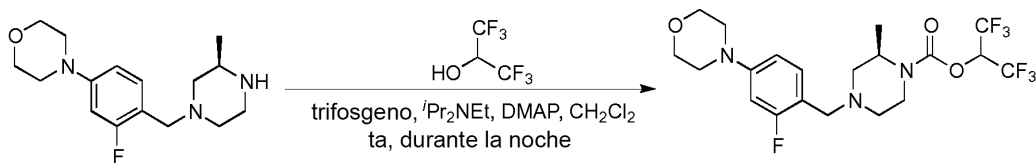


- 5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-fluoro-4-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,800 g, 3,82 mmol, 1,00 equiv.), (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,840 g, 4,20 mmol, 1,10 equiv.), y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 1,40 g (93% de rendimiento) de (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

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



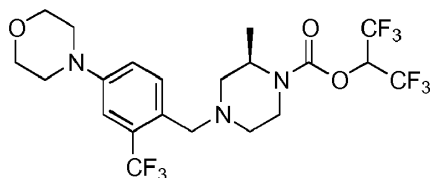
- 15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 3,56 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,80 g, 33,3 mmol, 9,40 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante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



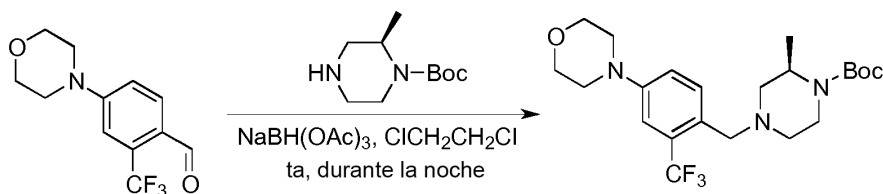
- 25 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (142 mg, 0,480 mmol, 0,70 equiv.), diclorometano (15 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (229 mg, 1,36 mmol, 2,00 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (352 mg, 2,72 mmol, 4,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-(3-fluoro-4-[[[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]morfolina (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (83,0 mg, 0,680 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 315 mg (95% de rendimiento) de (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato

de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,19-7,26 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 4,25 (a, 1H), 3,85 (t, $J = 4,8$ Hz, 5H), 3,49 (s, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,15 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,81 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS: (ESI, m/z): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

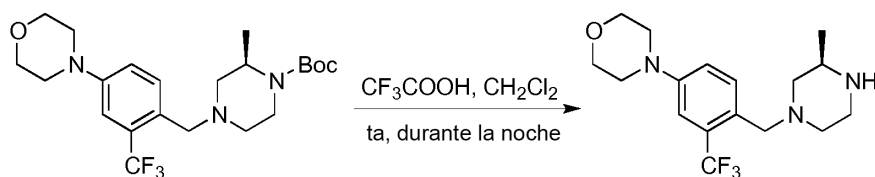


- 10 Etapa 1: Preparación de (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



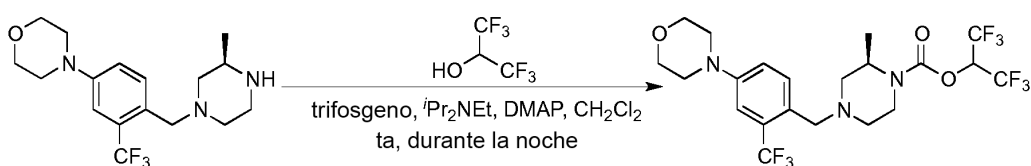
- 15 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmol, 1,00 equiv.), (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,850 g, 4,24 mmol, 1,10 equiv.), y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 1,70 g (99% de rendimiento) de (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

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



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

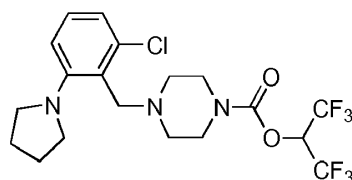
Etapa 3: Preparación de (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9l)



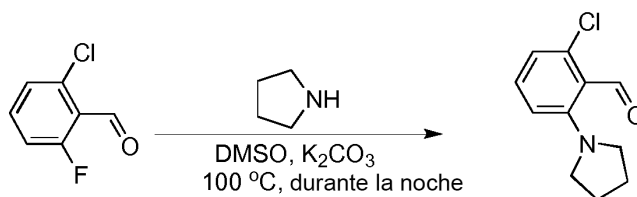
- 30 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (121 mg, 0,410 mmol, 0,70 equiv.), diclorometano (15 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (196 mg, 1,17 mmol, 2,00 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (301

mg, 2,33 mmol, 4,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-[[[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil]morfolina (200 mg, 0,580 mmol, 1,00 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (71,0 mg, 0,580 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 229 mg (73% de rendimiento) de (2R)-2-metil-4-[[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H MHz (CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,71-5,83 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,87 (t, J = 4,8 Hz, 5H), 3,55 (s, 2H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,20 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 538 [M+H]⁺.

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

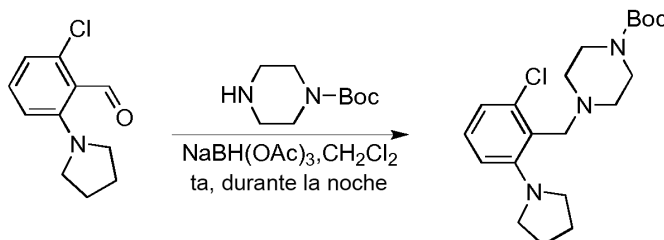


Etapas 1: Preparación de 2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (2,00 g, 12,6 mmol, 1,00 equiv.), pirrolidina (1,34 g, 18,8 mmol, 1,49 equiv.), carbonato de potasio (4,34 g, 31,4 mmol, 2,49 equiv.), y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. Después se diluyó con H₂O (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/15) para proporcionar 1,40 g (53% de rendimiento) de 2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como un sólido amarillo. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 10,49 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 4H), 1,94-2,02 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 210 [M+H]⁺.

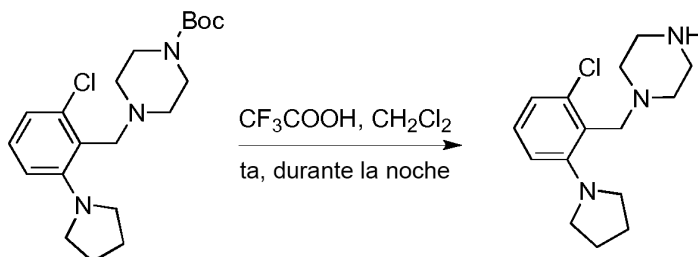
Etapas 2: Preparación de 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (1,40 g, 6,68 mmol, 1,10 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g, 6,07 mmol, 1,00 equiv.), y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,85 g, 18,2 mmol, 2,99 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con 1,2-dicloroetano (20 ml). La disolución resultante se lavó con H₂O (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter

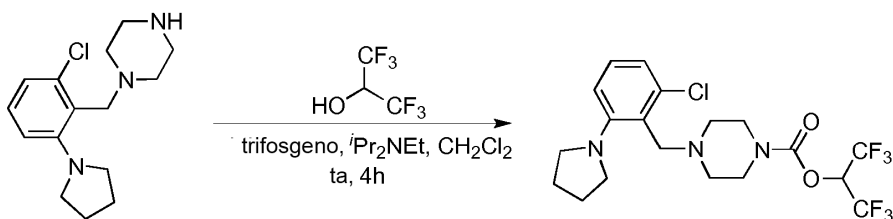
de petróleo (3/7) para producir 1,95 g (77% de rendimiento) de 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 380 $[M+H]^+$.

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



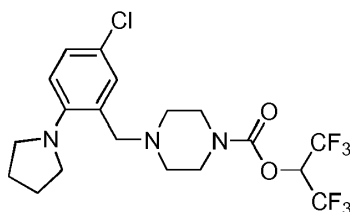
- 5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La disolución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

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

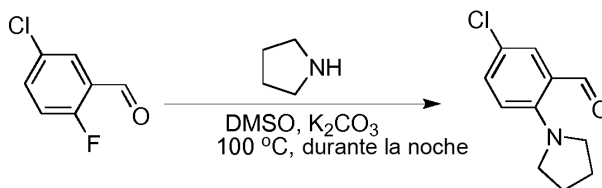


- 15 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (126 mg, 0,750 mmol, 1,00 equiv.), triphosgene (74,0 mg, 0,250 mmol, 0,33 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (290 mg, 2,24 mmol, 2,99 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 1-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina (210 mg, 0,750 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una
- 20 columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto bruto (245 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a 100% CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 μ m; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 119 mg (33% de rendimiento) de 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,06-7,14 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,76 (a, 2H), 3,48 (a, 4H), 3,16-3,20 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 1,85-1,95 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

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

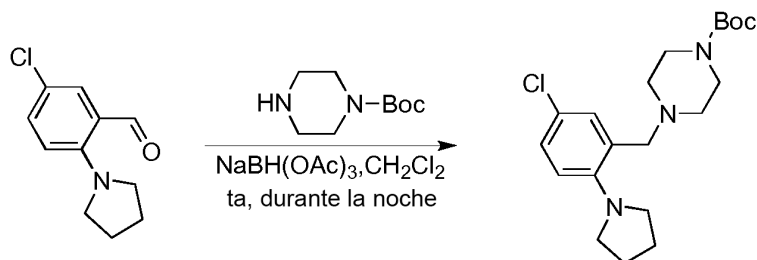


Etapas 1: Preparación de 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



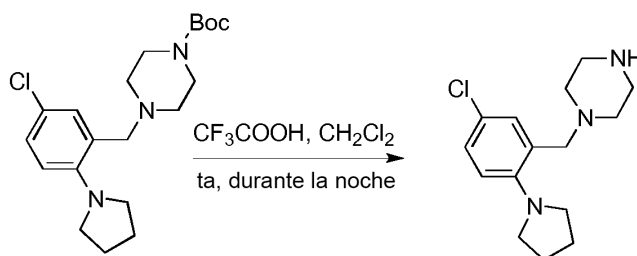
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (2,00 g, 12,6 mmol, 1,00 equiv.), pirrolidina (1,34 g, 18,8 mmol, 1,49 equiv.), carbonato de potasio (4,34 g, 31,4 mmol, 1,92 equiv.), y sulfóxido de dimetilo (10 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100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

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



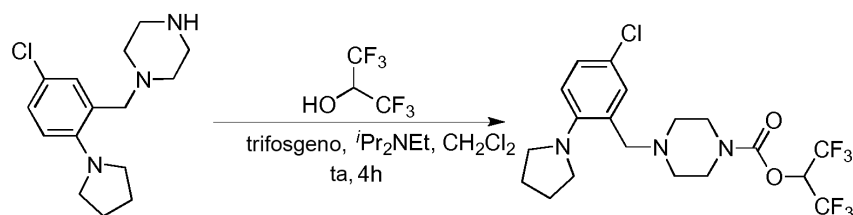
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (1,80 g, 8,58 mmol, 1,10 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 g, 7,79 mmol, 1,00 equiv.), y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,96 g, 23,4 mmol, 3,01 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con H₂O (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para producir 2,50 g (77% de rendimiento) de 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺.

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



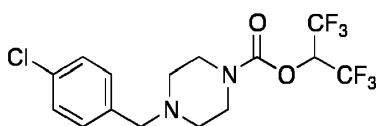
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La disolución resultante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

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

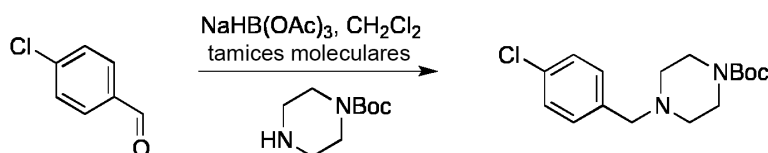


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (126 mg, 0,750 mmol, 1,00 equiv.), trifosgeno (74,0 mg, 0,250 mmol, 0,33 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (290 mg, 2,24 mmol, 2,99 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 1-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina (210 mg, 0,750 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con H₂O (3 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 um; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 51,5 mg (14% de rendimiento) de 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 6H), 3,10-3,14 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺.

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

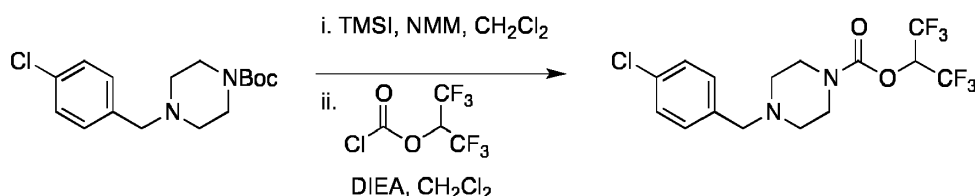


Etapla 1: Preparación de 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



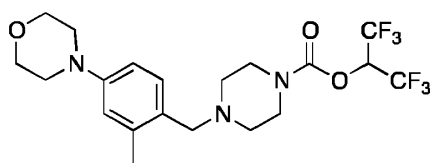
El compuesto del título se preparó a partir de 4-clorobenzaldehído como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (800 mg, 96%): RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,39-7,23 (m, 5H), 3,53-3,41 (m, 6H), 2,44-2,36 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 311 [M+H]⁺.

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

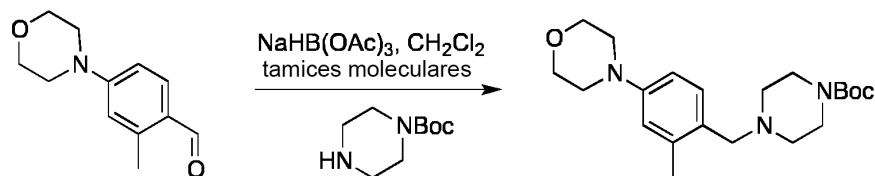


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (24 mg, 24%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,11 (m, 5H), 5,68 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 3,52-3,38 (m, 6H), 2,36 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]⁺.

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



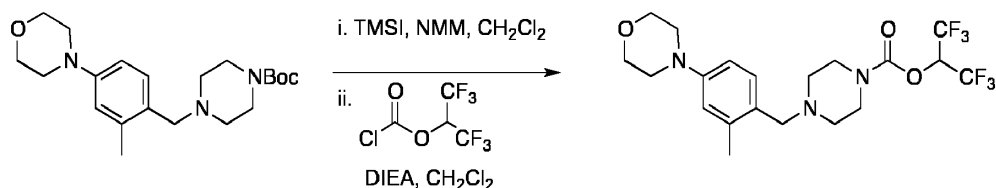
Etapa 1: Preparación de 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-4-morfolinobenzaldehído como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (130 mg, 16%): RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,3$, 2,5 Hz, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,41 (s, 6H), 3,20-3,13 (m, 4H), 2,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 7H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H).

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

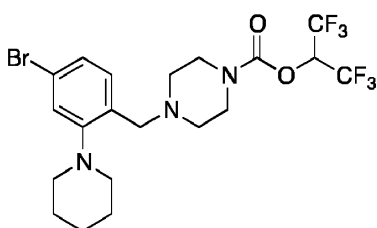
10



15

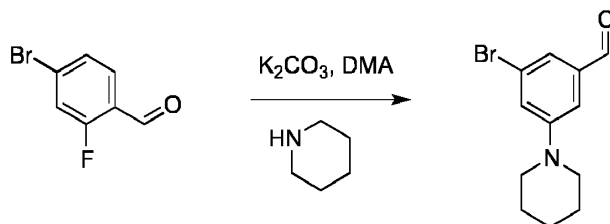
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (25 mg, 20%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80-6,70 (m, 3H), 5,78 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,58-3,49 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 4H), 2,45 (dt, $J = 10,2$, 4,9 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



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

20

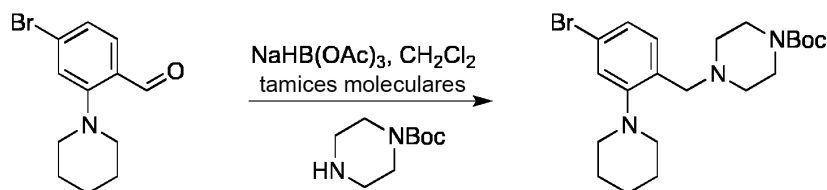


25

Un vial de tapón de rosca de 20 ml se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (200 mg, 0,985 mmol), piperidina (116 μl , 1,19 mmol), y DMA (1 ml). La reacción se calentó hasta 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 3h. La reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con salmuera (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (EtOAc del 0% al 20% en hexanos) y produjo 4-bromo-2-(piperidin-1-il)benzaldehído (242 g, 92%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,3$,

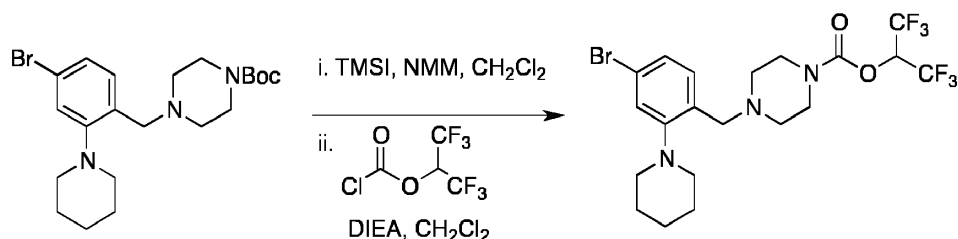
2,4 Hz, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 4 (m, 4H), 1,78 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 268 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



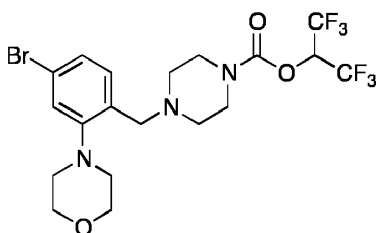
El compuesto del título se preparó a partir de 5-fenilisoxazol-3-carbaldehído como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (302 mg, 92%): RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 7H), 2,93-2,81 (m, 7H), 2,46-2,38 (m, 6H), 1,78-1,63 (m, 8H), 1,66-1,52 (m, 5H), 1,48 (s, 12H). LCMS (ESI, m/z): 538 [M+H]⁺.

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

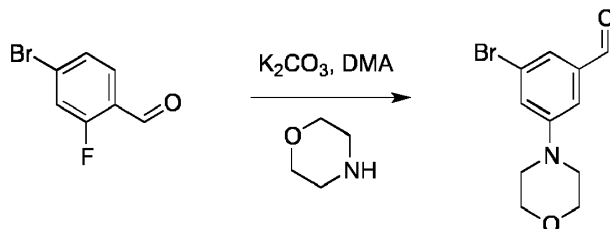


El compuesto del título se preparó a partir de 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (19 mg, 24%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 5,68 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 3,51-3,42 (m, 6H), 2,79-2,71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

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

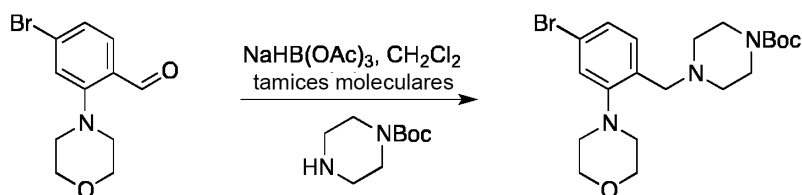


Etapla 1: Preparación de 3-bromo-5-morfolinobenzaldehído



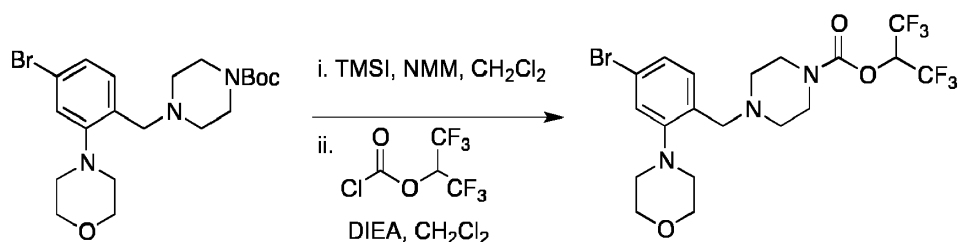
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (200 mg, 0,985 mmol) como se describe en el ejemplo 56, etapa 1 (180 mg, 68%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,15-3,03 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z):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

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



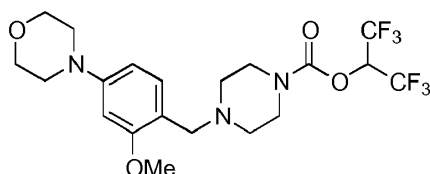
El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-5-morfolinobenzaldehído (200 mg, 0,741 mmol) como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (230 mg, 71%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,92-2,85 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,38 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



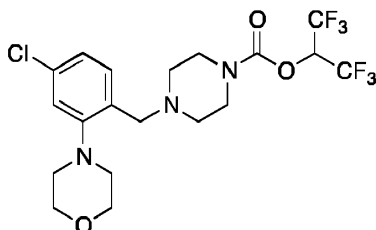
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,147 mmol) como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (22 mg, 28%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,36-7,18 (m, 3H), 5,82-5,70 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,99-2,91 (m, 4H), 2,49 (s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

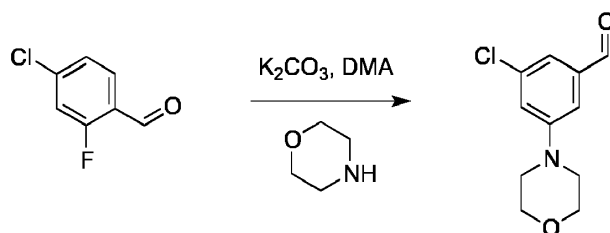


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-metoxi-4-morfolinobenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,55-6,37 (m, 2H), 5,74 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,89-3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,43 (m, 6H), 3,24-3,09 (m, 4H), 2,51-2,44 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 206,1 (catión morfolino-2-metoxibencil)

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

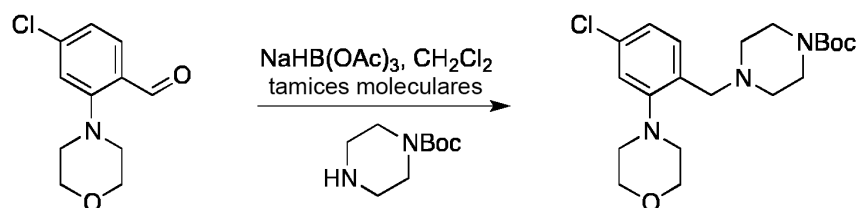


Etapa 1: Preparación de 3-cloro-5-morfolinobenzaldehído



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

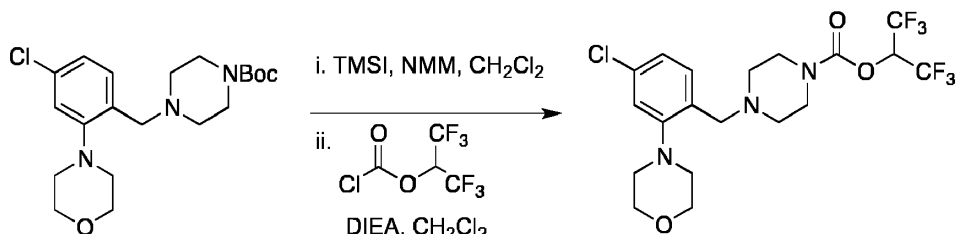
5 Etapa 2: Preparación de 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



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

10

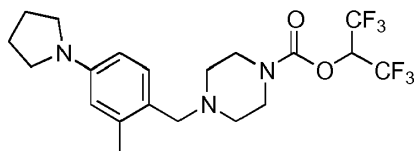
Etapa 3: Preparación de 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9t)



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

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

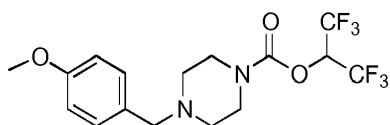
20



El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-metil-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,45-6,29 (m, 2H), 5,75 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

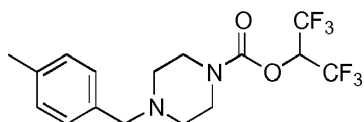
25

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



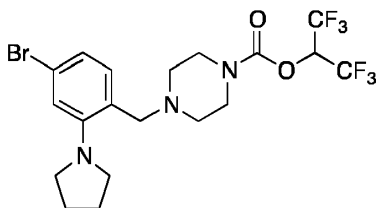
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-metoxibenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,25-7,17 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 2H), 5,81-5,64 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59-3,49 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,49-2,35 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

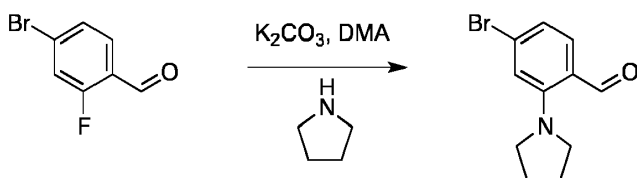


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-metilbenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,23-7,10 (m, 4H), 5,74 (hept, $J = 6,24$ Hz, 1H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 385.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

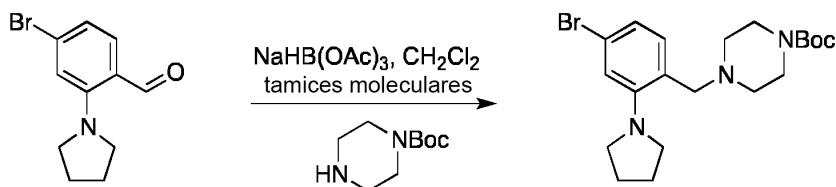


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



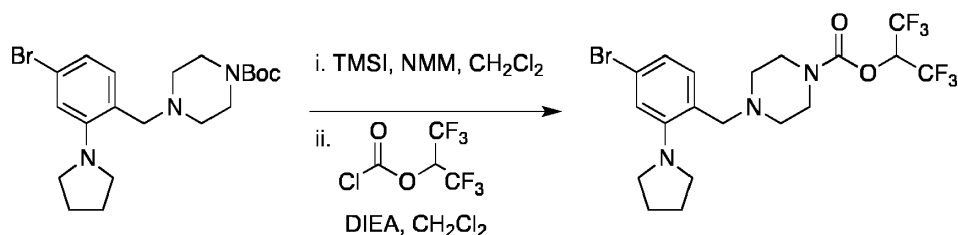
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y pirrolidina como se describe en el ejemplo 56, etapa 1 (1,0 g, 80%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H),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

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



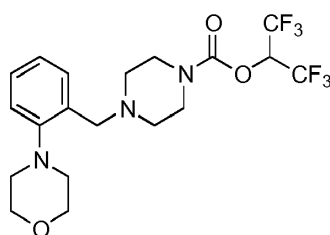
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (1,2 g, 72%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,31-7,23 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 6H), 3,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H), 2,39 (m, 4H), 1,99-1,88 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



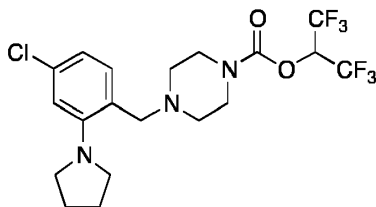
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,26 (dd, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 5,79 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H),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

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

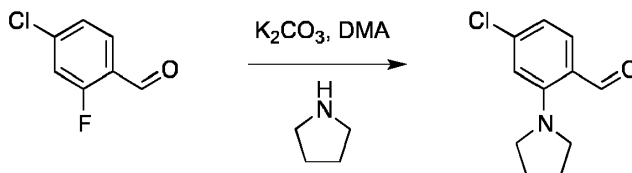


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-morfolinobenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,44 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,13 (dd, *J* = 13,2, 7,3 Hz, 2H), 5,78 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 4H), 3,05-2,94 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 456.1 [M+H]⁺.

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

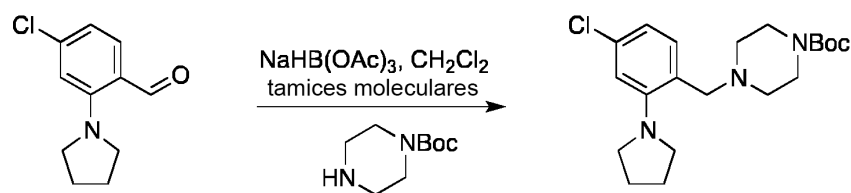


Etapa 1: Preparación de 4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



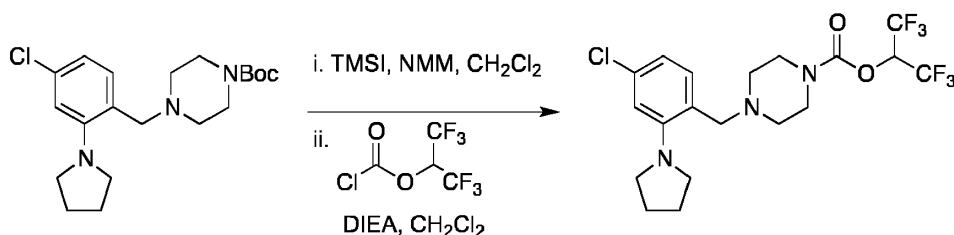
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y pirrolidina según los procedimientos representativos del ejemplo 56, etapa 1: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,04 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

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



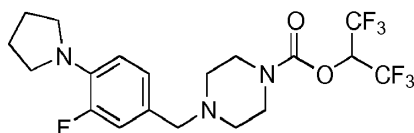
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)encil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del ejemplo 40, etapa 1: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88-6,79 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 4,9$ Hz,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

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



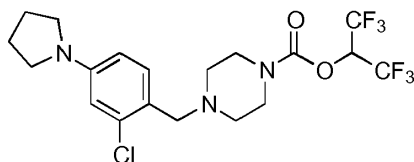
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)encil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del ejemplo 1, etapa 2: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,34-7,26 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 5,78 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,61-3,54 (m,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

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

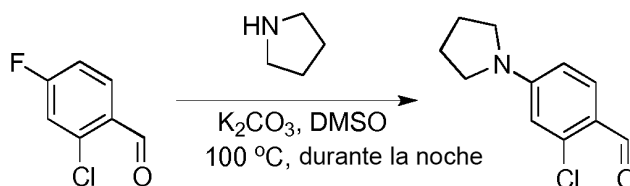


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,03-6,81 (m, 2H), 6,60 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,74 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,563-3,53 (m, 4H), 3,46-3,29 (m, 6H), 2,51-2,36 (m, 4H), 2,06-1,83 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



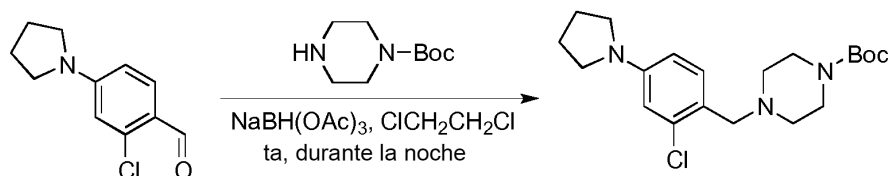
Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (2,50 g, 15,8 mmol, 1,00 equiv.), pirrolidina (2,20 g, 30,9 mmol, 2,00 equiv.), carbonato de potasio (4,40 g, 31,8 mmol, 2,00 equiv.), y DMSO (50 ml).

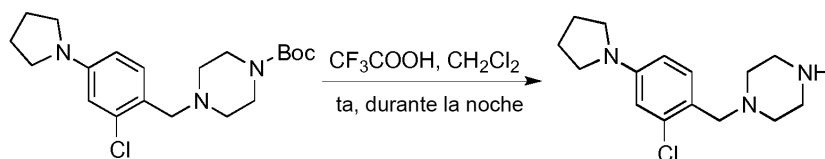
La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C, se diluyó con H₂O (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 2,40 g (73% de rendimiento) de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

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



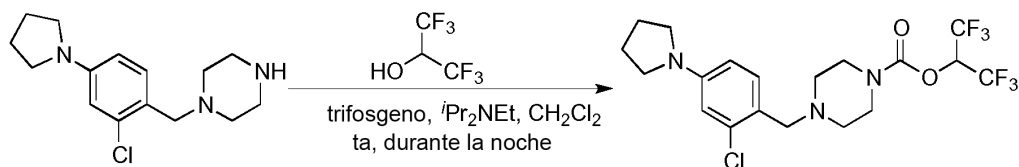
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (0,600 g, 2,86 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,590 g, 3,15 mmol, 1,10 equiv.), y 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro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

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



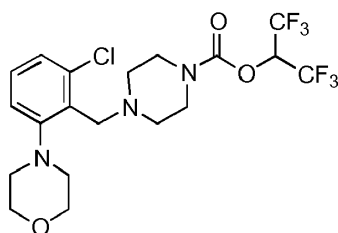
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,270 g, 0,710 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,00 g, 26,3 mmol, 37,00 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante se agitó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

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



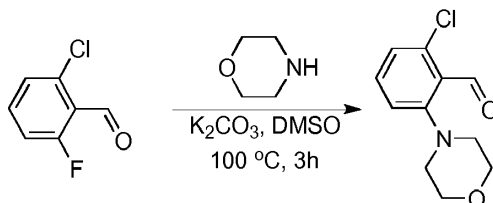
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (119 mg, 0,400 mmol, 0,70 equiv.), y diclorometano (15 ml). Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (193 mg, 1,15 mmol, 2,00 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (592 mg, 4,58 mmol, 8,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina (160 mg, 0,570 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 μm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 106 mg (39% de rendimiento) de 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,40-6,44 (m, 1H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,54-3,56 (m, 6H), 3,23-3,33 (m, 4H), 2,47-2,52 (m, 4H), 1,96-2,04 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 474 [M+H]⁺.

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



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

5

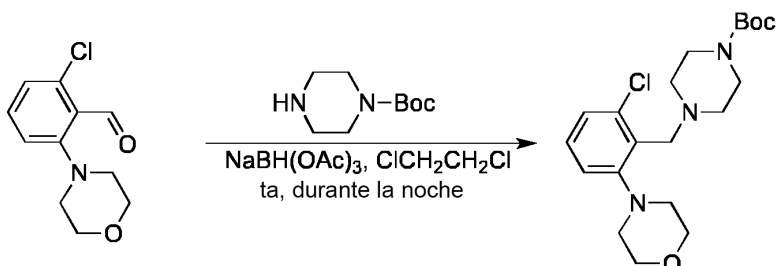


10

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

15

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

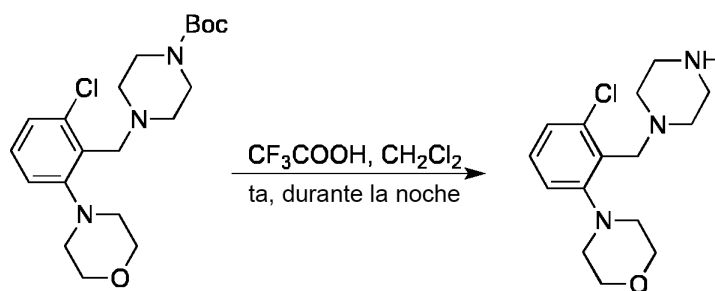


20

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

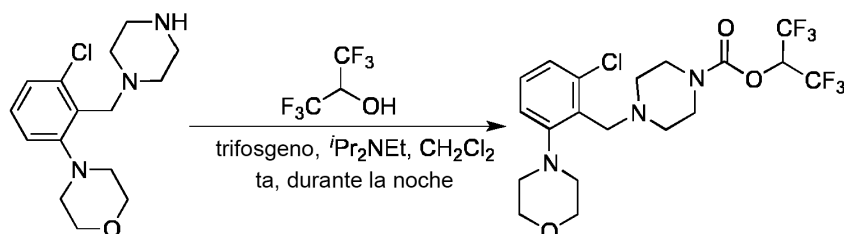
25

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



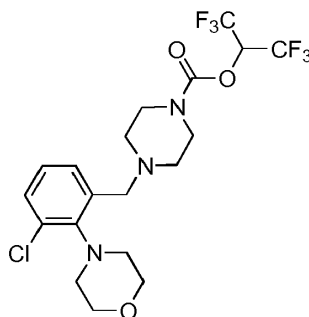
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 4,55 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (30 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y después se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) gota a gota a 0 °C. La disolución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

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

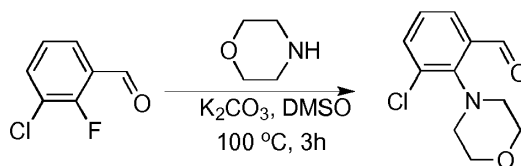


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmol, 0,99 equiv.), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmol, 0,330 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (471 mg, 3,64 mmol, 3,59 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 4-[3-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina (300 mg, 1,01 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (30 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto bruto (204 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 um; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 273 mg (55% de rendimiento) de 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,17-7,25 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 5,73-5,86 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 6H), 3,47 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 3,00 (a, 4H), 2,60 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 490 $[M+H]^+$.

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

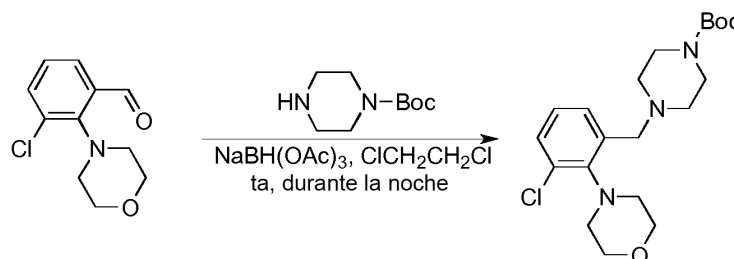


Etapas 1: Preparación de 3-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído



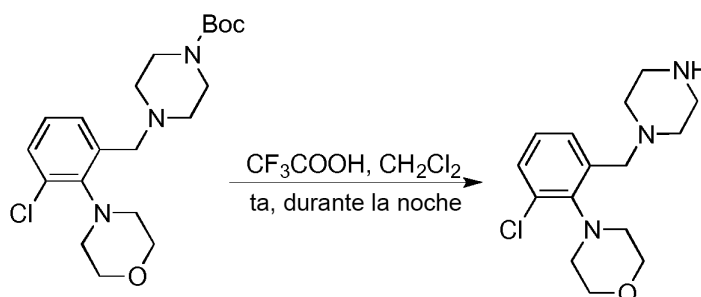
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (3,00 g, 18,9 mmol, 1,00 equiv.), morfolina (2,50 g, 28,7 mmol, 1,52 equiv.), carbonato de potasio (6,50 g, 47,0 mmol, 2,49 equiv.), y sulfóxido de dimetilo (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 100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

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



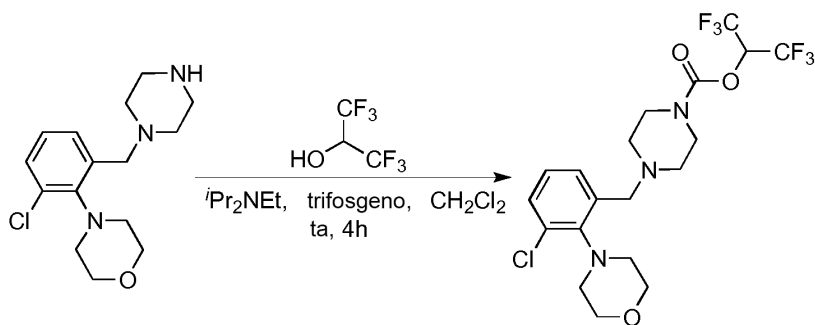
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-metil-2-(morfolin-4-il)benzaldehído (1,34 g, 6,51 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,37 mmol, 0,82 equiv.), y 1,2-diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro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

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



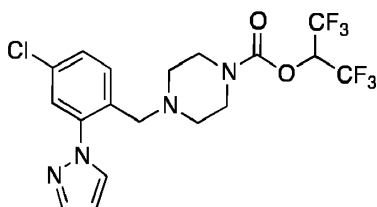
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[[3-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,02 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (15 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante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

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

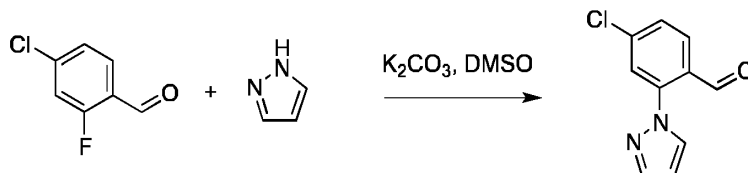


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmol, 1,02 equiv.), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmol, 0,33 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (471 mg, 3,64 mmol, 3,72 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura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

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

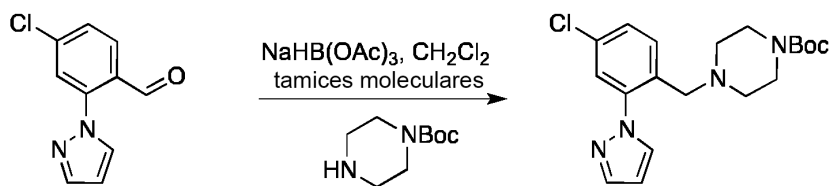


Etapla 1: Preparación de 4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído



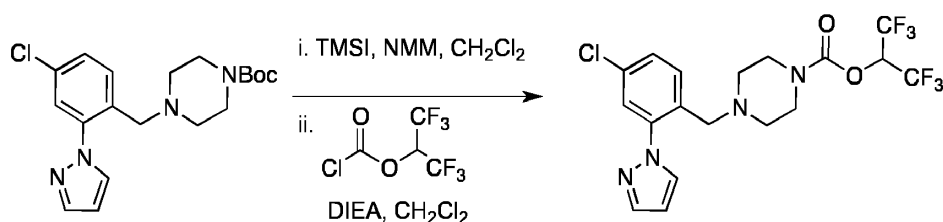
Un vial de tapón de rosca de 20 ml se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (500 mg, 2,70 mmol), pirazol (258 mg, 3,79 mmol), y DMSO (3 ml). La reacción se calentó hasta 120 °C durante 3,5 h. La reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con salmuera (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron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

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



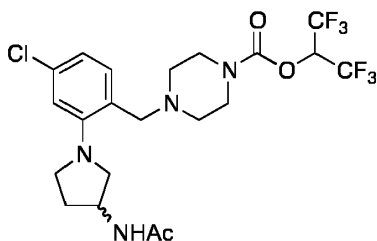
5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-(1*H*-pirazol-1-il)benzaldehído (180 mg, 0,871 mmol) como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (210 mg, 64%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 5,2, 3,0$ Hz, 3H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 2,8, 1,4$ Hz, 2H), 3,43-3,29 (m, 9H), 2,34-2,26 (m, 7H), 1,42 (s, 11H). LCMS (ESI, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

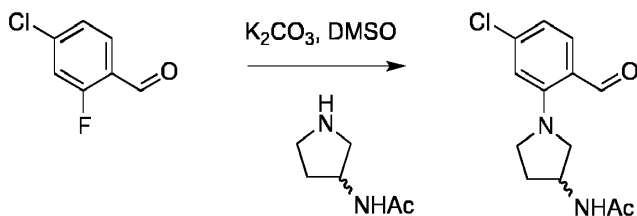


10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 0,158) como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (38 mg, 53%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m,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

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

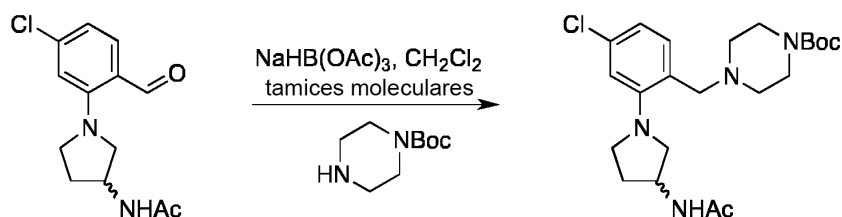


Etapa 1: Preparación de *N*-(1-(5-cloro-2-formilfenil)pirrolidin-3-il)acetamida



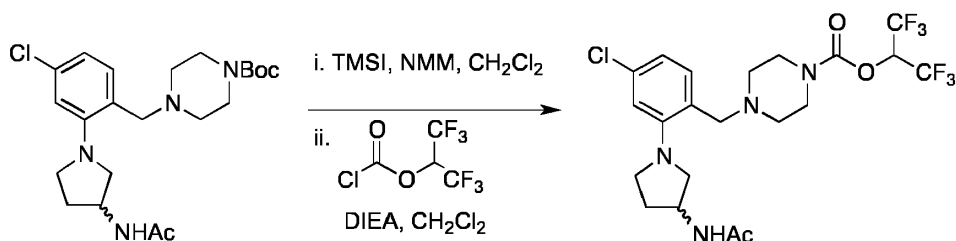
20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (500 mg, 3,15 mmol) como se describe en el ejemplo 70, etapa 1 (646 mg, 77%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91-6,75 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,37-3,22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

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



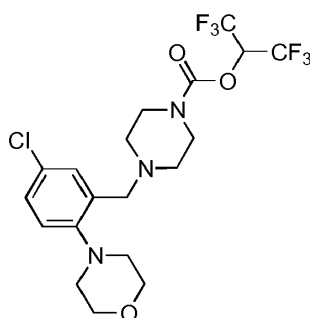
El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(1-(5-cloro-2-formilfenil)pirrolidin-3-il)acetamida como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (346 mg, 33%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 3H), 6,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,64-4,45 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 8H),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

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

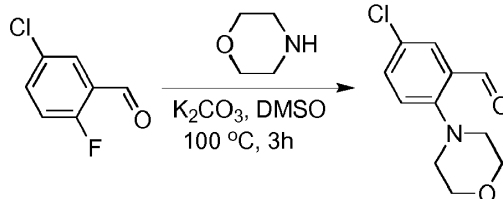


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (35 mg, 62%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,32-7,26 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H),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

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



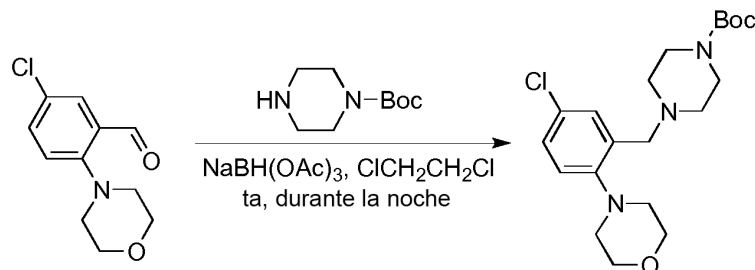
Etapa 1: Preparación de 5-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (3,00 g, 18,9 mmol, 1,00 equiv.), morfolina (2,50 g, 28,7 mmol, 1,52 equiv.), carbonato de potasio (6,50 g, 47,0 mmol, 2,49 equiv.), y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite y se diluyó con H_2O (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con H_2O (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9) para

proporcionar 3,24 g (76% de rendimiento) de 5-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído como un aceite marrón. LCMS (ESI, m/z): 226 [M+H]⁺.

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

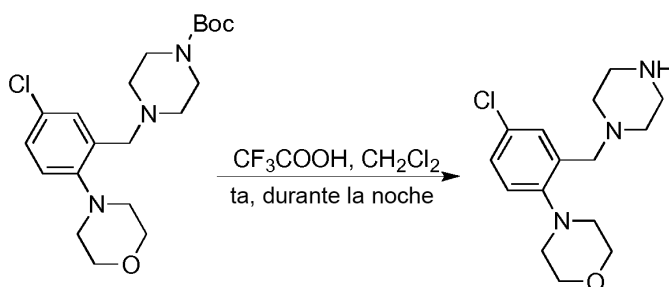


5

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído (1,60 g, 7,09 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 6,43 mmol, 0,910 equiv.), y 1,2-diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,09 g, 19,3 mmol, 2,72 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 2,90 g (bruto) de 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 396 [M+H]⁺.

10

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

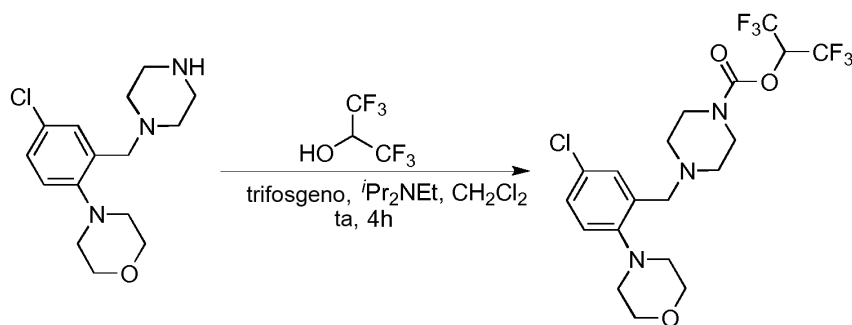


15

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

20

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

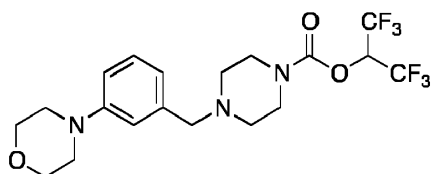


25

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmol, 0,33 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (417 mg, 3,23 mmol, 3,18 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 4-[4-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina (300 mg, 1,01 mmol, 1,00 equiv.). La disolución

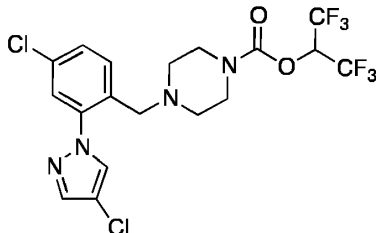
resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto bruto (206 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 91,9 mg (18% de rendimiento) de 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,56 (a, 6H), 2,88-2,91 (m, 4H), 2,50 (a, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: 4-(3-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ah)

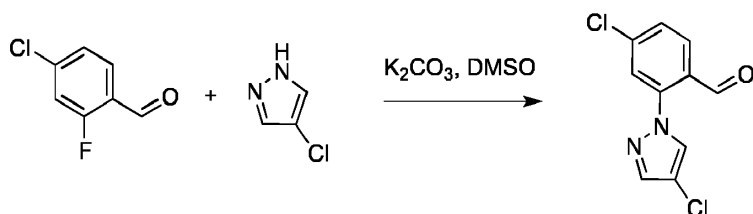


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-morfolinobenzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,84-6,73 (m, 3H), 5,68 (h, *J* = 6,2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

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

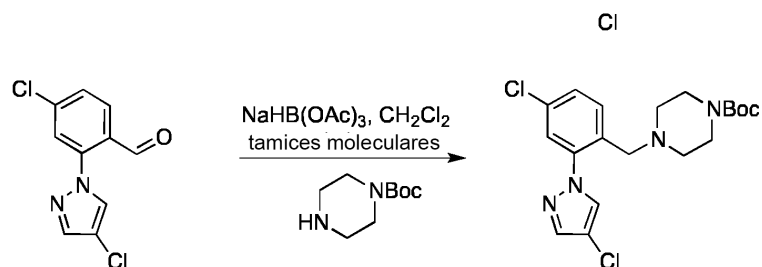


Etapla 1: Preparación de 4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)benzaldehído



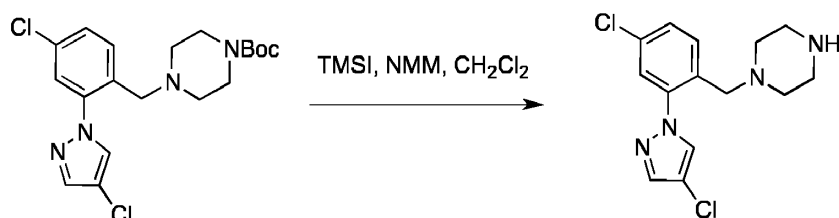
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído y 4-cloropirazol como se describe en el ejemplo 70, etapa 1 (478 mg, 63%). RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,08-10,01 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 250 [M+H]⁺.

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



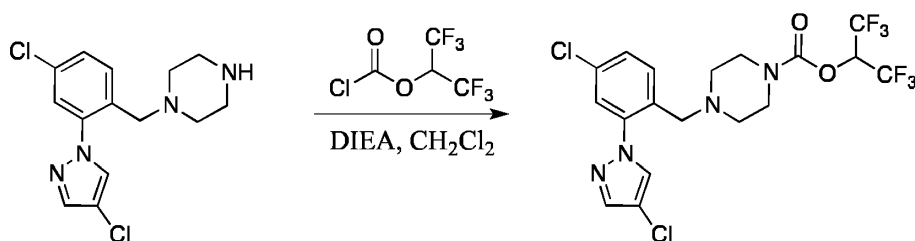
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)encil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del ejemplo 40, etapa 1. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 6H), 2,38-2,31 (m, 4H), 1,45 (s, 10H). LCMS (ESI, m/z): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Preparación de 1-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)encil)piperazina



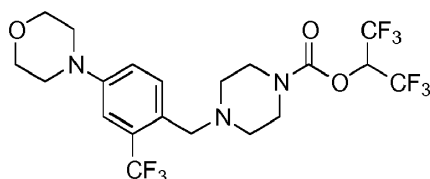
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)encil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 33, etapa 3 (227 mg, 88%) como un sólido blanco. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38 (d, $J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

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

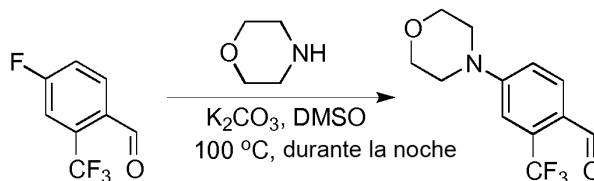


El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)encil)piperazina según los procedimientos representativos del ejemplo 1, etapa 2. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,75 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H),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

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

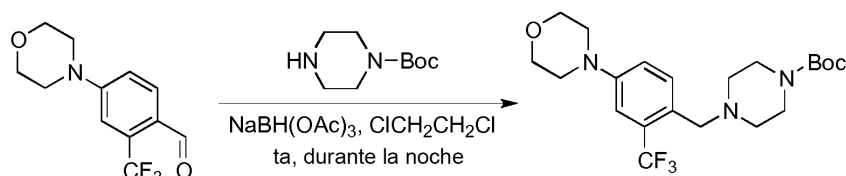


Etapa 1: Preparación de 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído



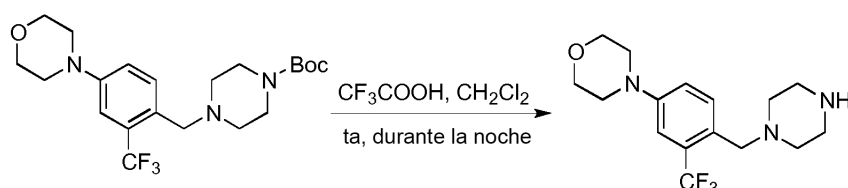
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 5,21 mmol, 1,00 equiv.), morfolina (0,500 g, 5,74 mmol, 1,10 equiv.), carbonato de potasio (1,40 g, 10,1 mmol, 2,00 equiv.), y DMSO (15 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C,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

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



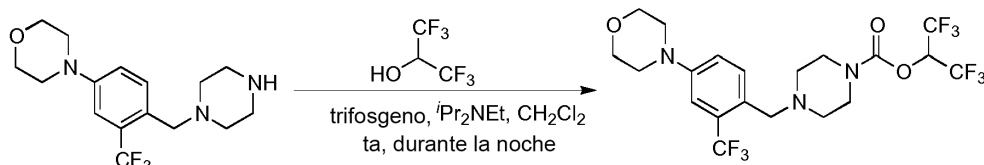
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,720 g, 3,86 mmol, 1,00 equiv.), y 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió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

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



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

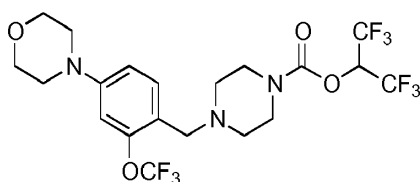
Etapla 4: Preparación de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (aj)



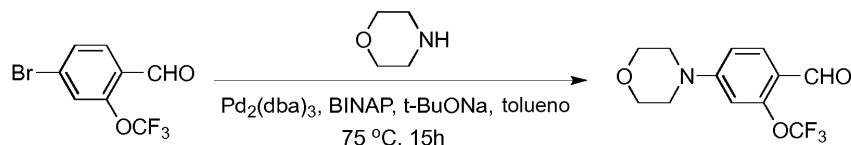
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (126 mg, 0,420 mmol, 0,70 equiv.), diclorometano

(20 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (204 mg, 1,21 mmol, 2,00 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (627 mg, 4,86 mmol, 8,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil]morfolina (200 mg, 0,610 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 57,4 mg (18% de rendimiento) de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,55-3,60 (m, 6H), 3,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,45-2,47 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 524 [M+H]⁺.

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

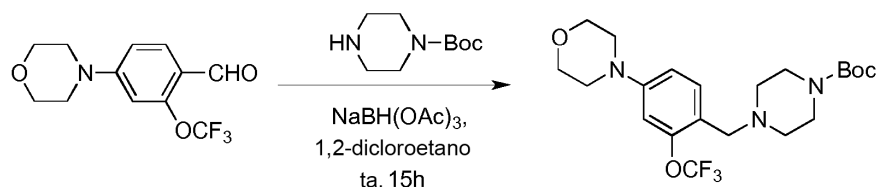


Etapa 1: Preparación de 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído



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

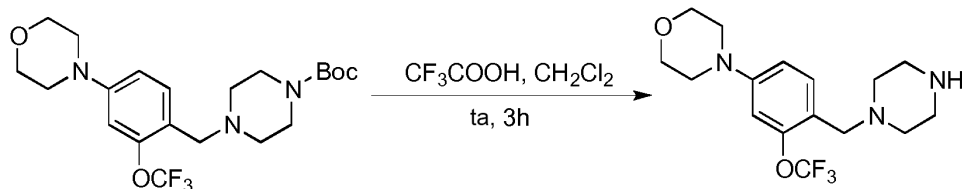
Etapa 2: Preparación de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Un vial de 40 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído (400 mg, 1,45 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 1,45 mmol, 1,00 equiv.), y 1,2-dicloroetano (15 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (925 mg, 4,36 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. La disolución resultante se diluyó con 15 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para proporcionar 590 mg (91% de rendimiento) de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 446

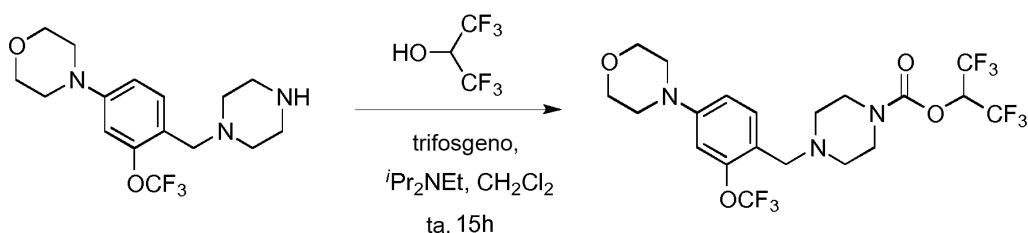
[M+H]⁺.

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



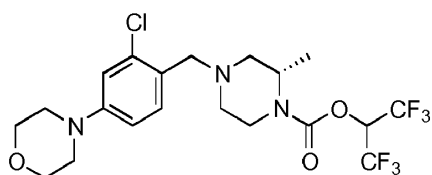
5 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con una disolución de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (590 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (15 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (262 mg, 2,30 mmol, 1,74 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 445 mg (brutos) de 4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometoxi)fenil]morfolina como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 346 [M+H]⁺.

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

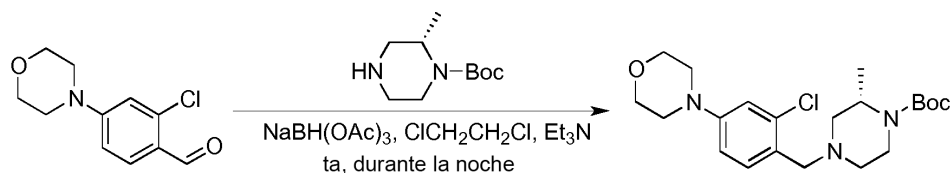


15 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con una disolución de trifosgeno (122 mg, 0,410 mmol, 0,71 equiv.) en diclorometano (20 ml). Se añadieron secuencialmente gota a gota 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (195 mg, 1,16 mmol, 2,00 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (598 mg, 4,63 mmol, 7,99 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometoxi)fenil]morfolina (200 mg, 0,580 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. La disolución resultante se diluyó con H₂O (15 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (381 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 185 mg (59% de rendimiento) de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 260 [M-C₈H₉F₆N₂O₂]⁺.

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

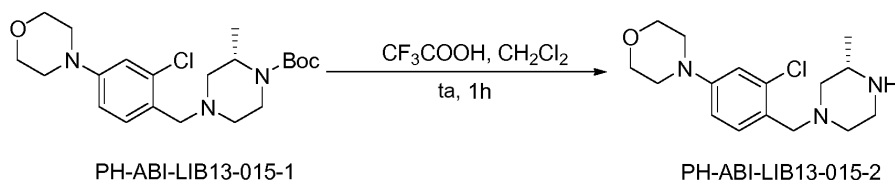


Etapla 1: (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo



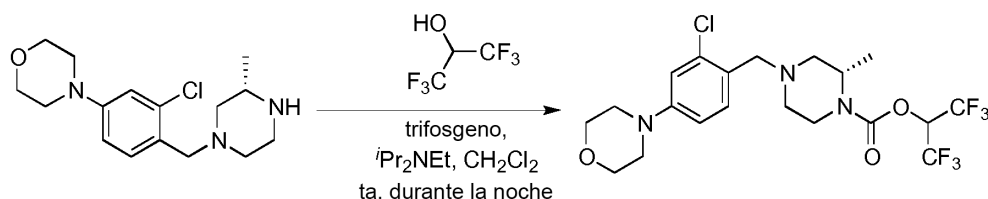
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,800 g, 3,54 mmol, 1,00 equiv.), (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,783 g, 3,91 mmol, 1,10 equiv.), y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,26 g, 10,7 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (30 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) para proporcionar 1,20 g (74% de rendimiento) de (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 410 [M+H]⁺.

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



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

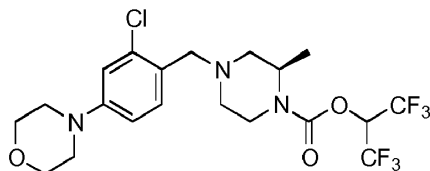
Etapla 3: Preparación de (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9al)



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con diclorometano (20 ml) y trifosgeno (86,0 mg, 0,290 mmol, 0,300 equiv.). Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (163 mg, 0,970 mmol, 1,00 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (238 mg, 1,84 mmol, 1,90 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-(3-cloro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]morfolina (300 mg, 0,970 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (180 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 μm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 77,5 mg (15% de rendimiento) de (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,28-7,30 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,25 (a, 1H), 3,15 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 504

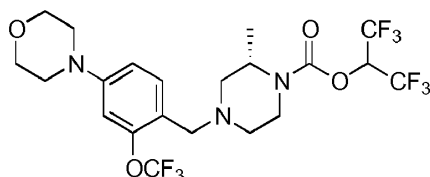
[M+H]⁺.

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

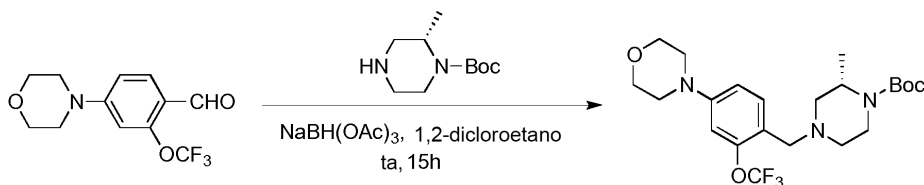


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-cloro-4-(morfolin-4-il)benzaldehído disponible en el mercado y (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 50: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*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

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

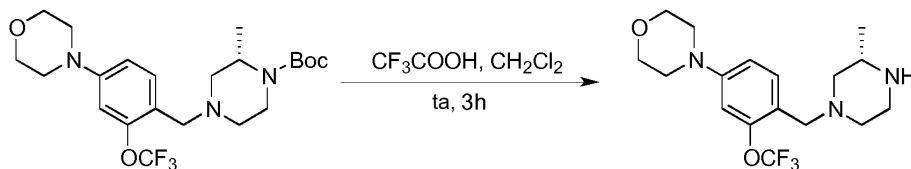


Etapas 1: Preparación de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



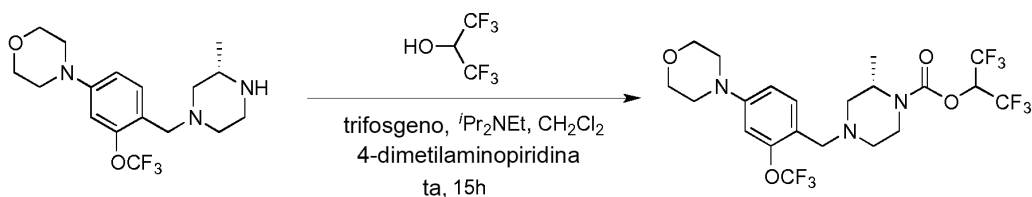
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 48, etapa 1, usando 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído: LCMS (ESI, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

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



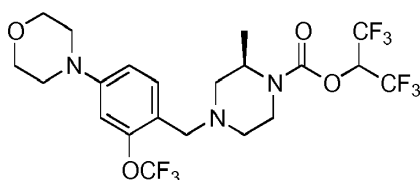
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 48, etapa 2, usando 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído: LCMS (ESI, *m/z*): 359 [M+H]⁺.

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

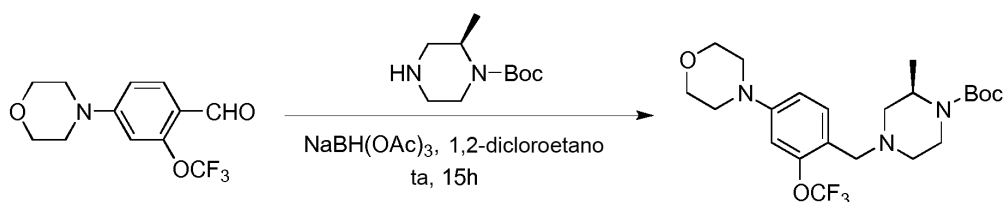


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 48, etapa 3, usando 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 5,70-5,82 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 5H), 3,37-3,60 (m,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

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

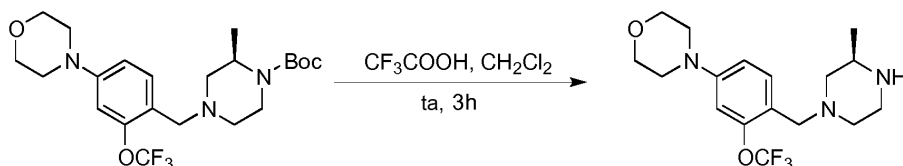


Etapla 1: Preparación de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



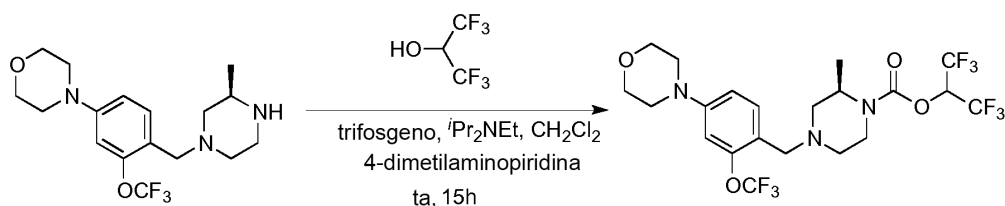
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído según el procedimiento representativo del ejemplo 50, etapa 1 (301 mg, 90%): LCMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



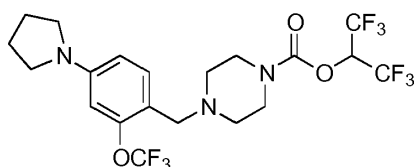
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 50, etapa 2: LCMS (ESI, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

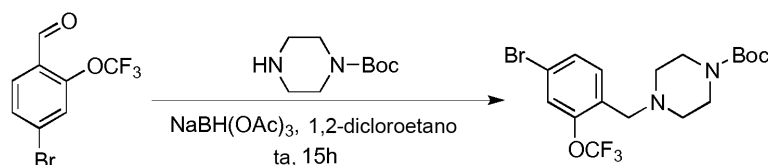


El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-4-(4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometoxi)fenil)morfolina según el procedimiento representativo del ejemplo 50, etapa 3 (120 mg, 58%): RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,15-3,29 (m, 5H), 2,79 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,09 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 260 [M-C₉H₁₁F₆N₂O₂]⁺.

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

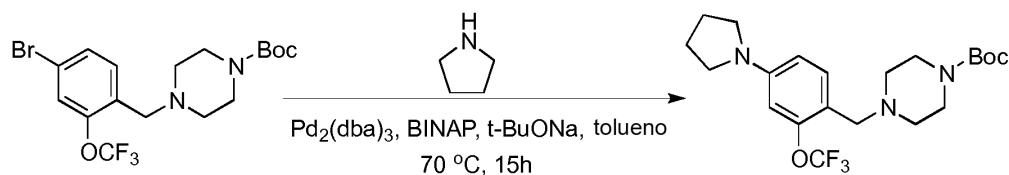


Etapla 1: Preparación de 4-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



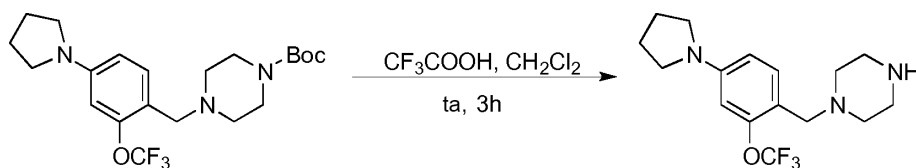
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído según el procedimiento representativo del ejemplo 67, etapa 2 (2,3 g, 97%): LCMS (ESI, *m/z*): 438 [M+H]⁺.

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



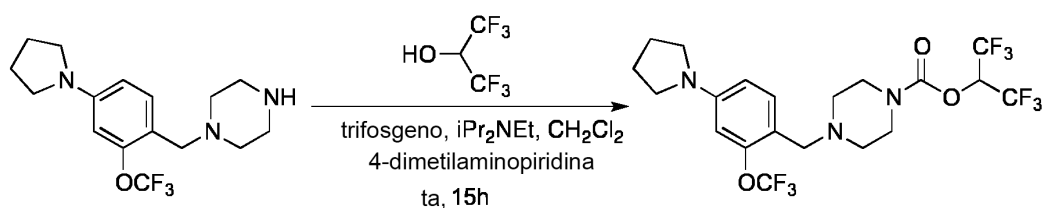
Un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 4-[[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,28 mmol, 1,00 equiv.), pirrolidina (194 mg, 2,73 mmol, 1,20 equiv.), *t*-BuONa (307 mg, 3,19 mmol, 1,40 equiv.), Pd₂(dba)₃ (104 mg, 0,110 mmol, 0,05 equiv.), BINAP (213 mg, 0,340 mmol, 0,150 equiv.), y tolueno (20 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 h a 70 °C en un baño de aceite. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. La disolución resultante se diluyó con agua (15 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 940 mg (96% de rendimiento) de 4-[[4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite de color amarillo claro.

Etapla 3: Preparación de 1-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina



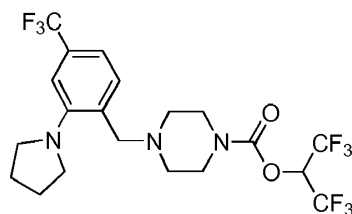
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 42, etapa 3.

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

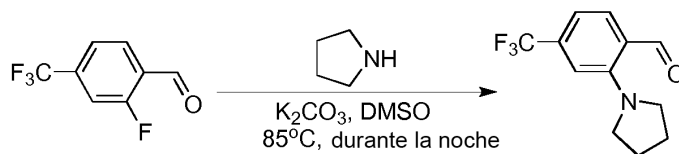


10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina como se describe en el ejemplo 42, etapa 4 (87 mg, 36%). RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 6H),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

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

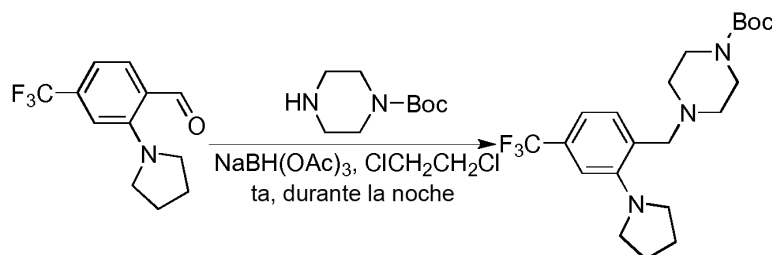


15 Etapa 1: Preparación de 2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído



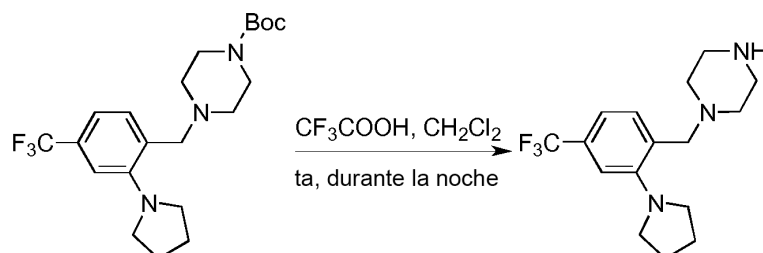
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído y pirrolidina según se describe en el ejemplo 67, etapa 1 (1,6 g, 63%): LCMS (ESI, *m/z*): 244 [M+H]⁺.

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



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído según se describe en el ejemplo 67, etapa 2 (2,10 g, 77%): LCMS (ESI, m/z): 414 $[M+H]^+$.

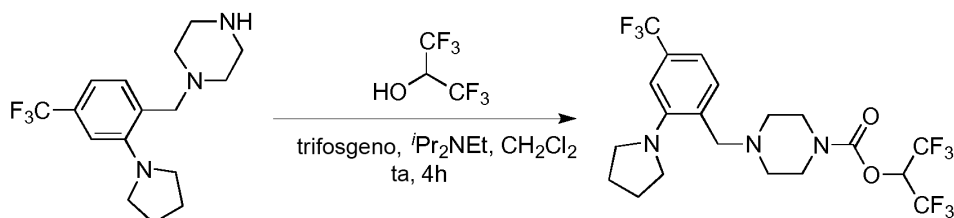
Etapa 3: Preparación de 1-(2-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)bencil)piperazina



5

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según se describe en el ejemplo 42, etapa 3: LCMS (ESI, m/z): 314 $[M+H]^+$.

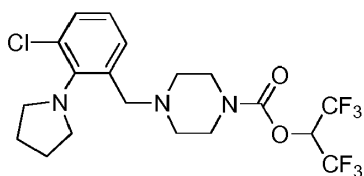
Etapa 4: Preparación de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9aq)



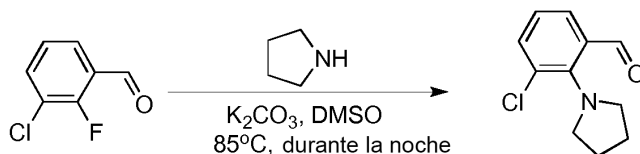
10

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina como se describe en el ejemplo 42, etapa 4 (205 mg, 79%): RMN de 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 5,74-5,84 (m, 1H), 3,58 (a, 6H), 3,22-3,26 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 508 $[M+H]^+$.

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

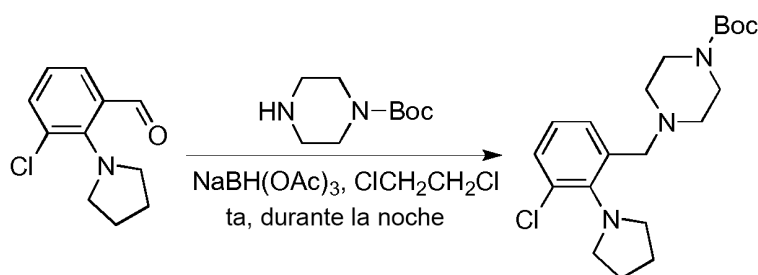


Etapa 1: Preparación de 3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



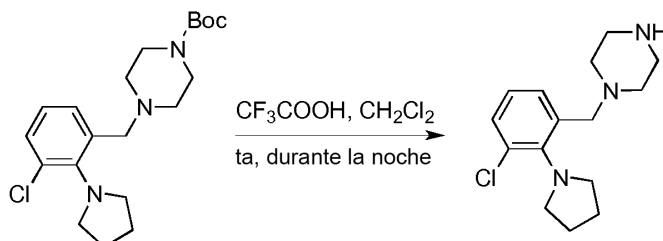
El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído y pirrolidina como se describe en el ejemplo 67, etapa 1 (800 mg, 30%). RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 4H), 2,01-2,10 (m, 4H). LCMS (ESI,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

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



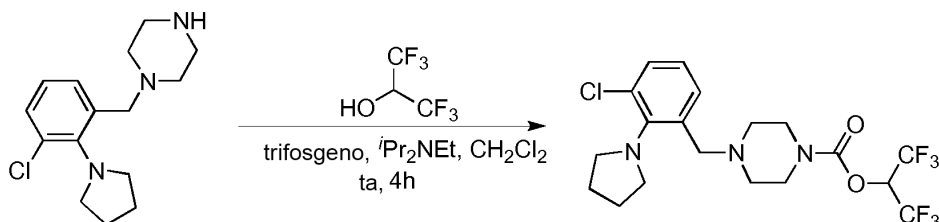
El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzalaldehído según se describe en el ejemplo 67, etapa 2 (1,14 g, 79%). LCMS (ESI, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)encil)piperazina



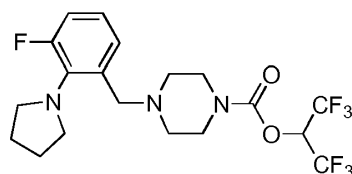
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)encil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según se describe en el ejemplo 42, etapa 3: LCMS (ESI, m/z): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



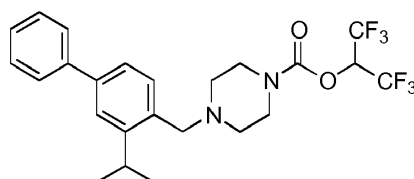
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)encil)piperazina como se describe en el ejemplo 42, etapa 4: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,25-7,36 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 6H), 3,19-3,24 (m, 4H), 2,46-2,47 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



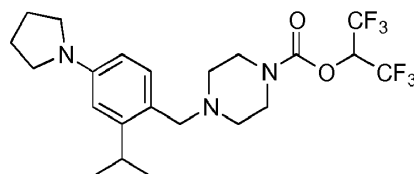
El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-difluorobenzaldehído y pirrolidina como se describe en el ejemplo 75, etapas 1-4: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,18-7,20 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,63 (a, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 3,12-3,63 (m, 4H), 2,45-2,50 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

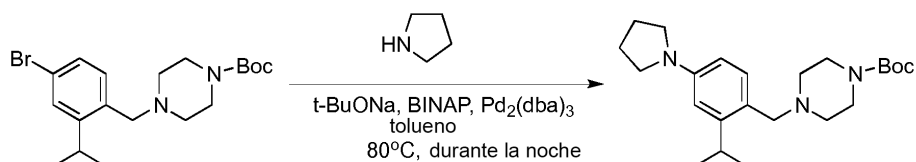


El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-difluorobenzaldehído y pirrolidina como se describe en el ejemplo 118: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,64 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 6H), 3,38-3,47 (m, 1H), 2,52-2,53 (m, 4H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

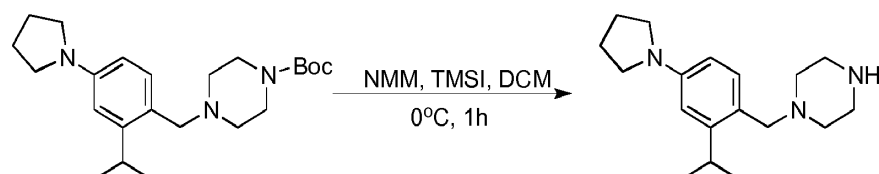


Etapas 1: Preparación de 4-(2-isopropil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



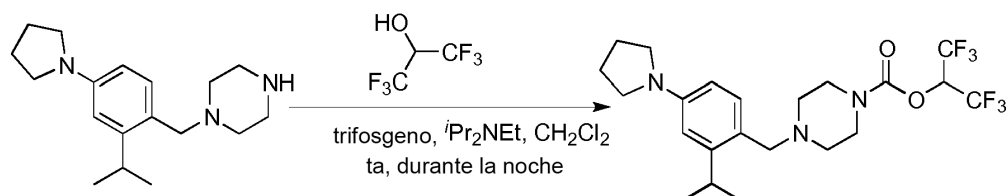
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[[4-bromo-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv.), pirrolidina (11,0 mg, 0,150 mmol, 1,20 equiv.), *t*-BuONa (17,5 mg, 0,180 mmol, 1,45 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,00 mg, 0,010 mmol, 0,050 equiv.), BINAP (12,0 mg, 0,020 mmol, 0,15 equiv.), y tolueno (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera inerte de nitrógeno y después se diluyó con agua (5 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 31,0 mg (61% de rendimiento) de 4-[[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



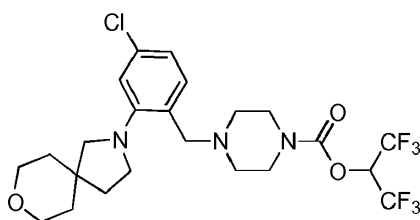
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml) en una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadieron 4-metilmorfolina (265 mg, 2,62 mmol, 5,00 equiv.) y yodotrimetilsilano (412 mg, 2,08 mmol, 4,00 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 150 mg (brutos) de 1-[[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 238 $[M+H]^+$.

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



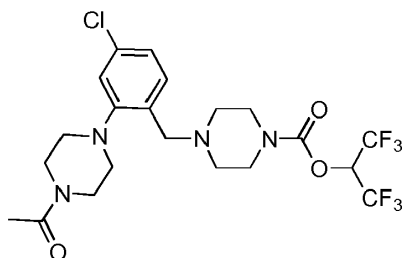
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazina como se describe en el ejemplo 42, etapa 4: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,00-7,02 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33-6,36 (m, 1H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 6H), 3,29 (t, J = 6,3 Hz, 5H), 2,42 (a, 4H), 1,97-2,01 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 482 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87: 4-(4-cloro-2-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9av)



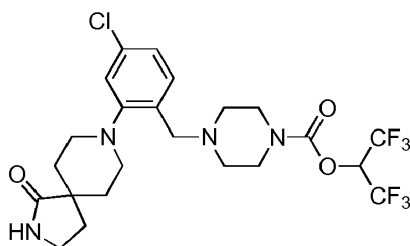
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano como se describe en el ejemplo 75, etapas 1-4: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,24 (t, J = 7,05 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 6H), 3,30 (t, J = 7,05 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,44 (a, 4H), 1,83 (t, J = 7,05 Hz, 2H), 1,59-1,70 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 544 $[M+H]^+$.

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



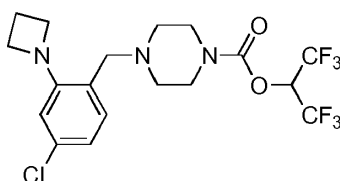
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 1-(piperazin-1-il)etanona como se describe en el ejemplo 75, etapas 1-4: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 5,71-5,79 (m, 1H), 3,74 (a, 2H), 3,55-3,61 (m, 8H), 2,90-2,98 (m, 4H), 2,49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

Ejemplo 89: 4-(4-cloro-2-(1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ax)

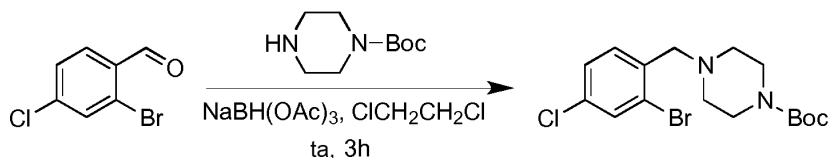


El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 1-(piperazin-1-il)etanona como se describe en el ejemplo 75, etapas 1-4: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,35-7,37 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,55 (a, 6H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H),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

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

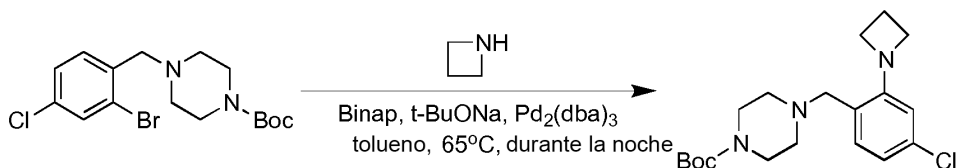


Etapas 1: Preparación de 4-(2-bromo-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



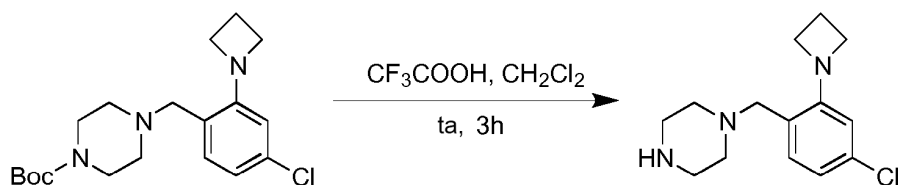
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-4-clorobenzaldehído según el procedimiento representativo del ejemplo 67, etapa 2 (40,0 g, 75%). RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,56-7,57 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 3,61 (a, 2H), 3,46 (a, 4H), 2,49 (a, 4H), 1,46 (s, 9H). LCMS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

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



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-bromo-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según se describe en el ejemplo 81, etapa 2 (670 mg, 89%): LCMS (ESI, m/z): 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

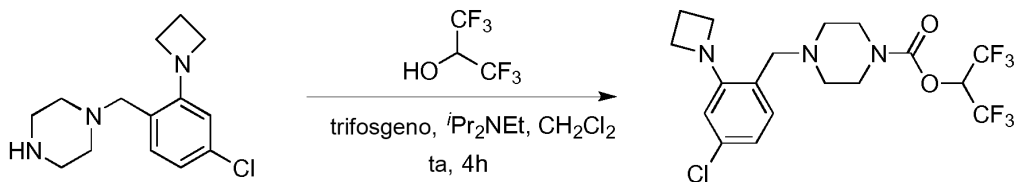
Etapas 3: Preparación de 1-(2-(azetidin-1-il)-4-clorobencil)piperazina



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(azetidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

según se describe en el ejemplo 81, etapa 2: LCMS (ESI, m/z): 266 $[M+H]^+$.

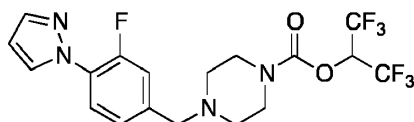
Etapa 4: Preparación de 4-(2-(azetidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ay)



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

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

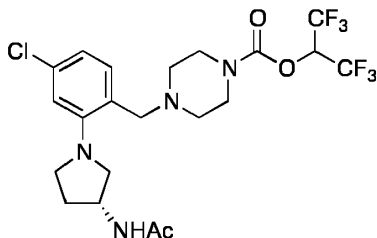
10



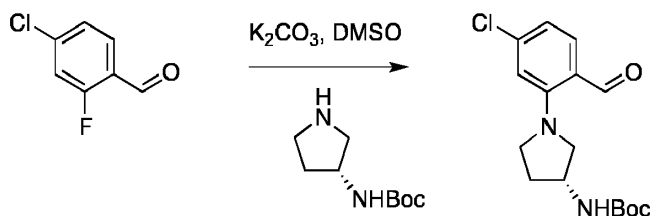
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,45-6,37 (m, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 3,58-3,34 (m, 6H), 2,53-2,17 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 455,1 $[M+H]^+$.

15

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



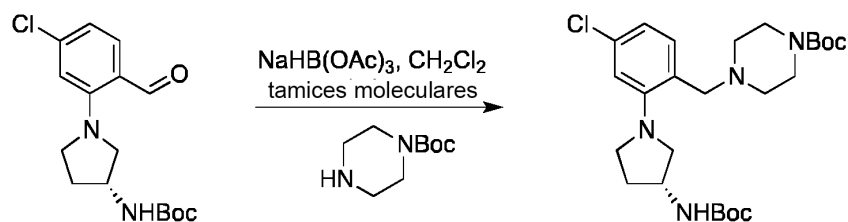
- 20 Etapa 1: Preparación de (1-(5-cloro-2-formilfenil)pirrolidin-3-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo



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

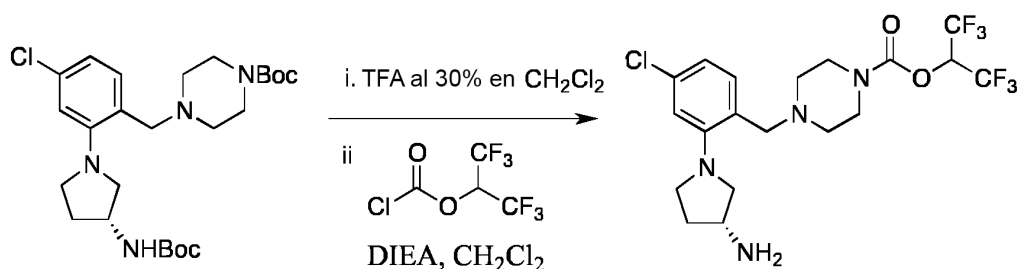
25

Etapa 2: Preparación de 4-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



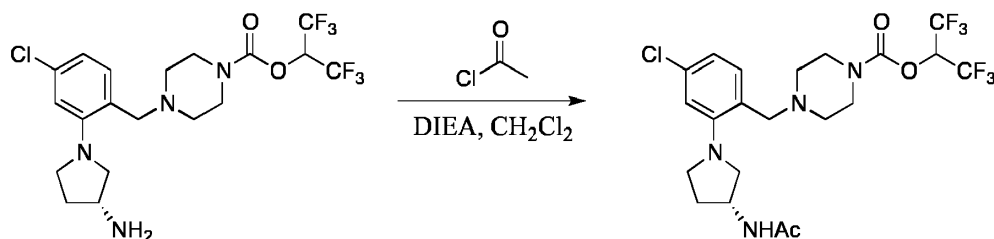
El compuesto del título se preparó a partir de 4-clorobenzaldehído como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (2,1 g, 38%): RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,55-3,33 (m, 8H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,13 (td, $J = 8,8, 5,3$ Hz, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 9H). LCMS (ESI, m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



Un matraz de fondo redondo se cargó con trifosgeno (18 mg, 0,061 mmol), CH_2Cl_2 (1 ml), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (30 mg, 0,202 mmol). Se añadió DIPEA (104 μl , 0,606 mmol) a esta disolución gota a gota, y se dejó que se formase el cloroformiato a temperatura ambiente durante 2 h. Se cargó otro matraz con 4-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,202 mmol) y CH_2Cl_2 (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) durante 1 minuto. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de 60 min, la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió metanol y la disolución se concentró para producir una diamina bruta. La diamina bruta se disolvió en CH_2Cl_2 (3 ml) y se enfrió hasta 4 °C. Se añadió DIPEA (150 μl , 0,876 mmol), seguido de la disolución de cloroformiato a lo largo de 5 minutos. Después de agitar durante 2 h a 0 °C, la reacción se extinguió mediante la adición de Na_2CO_3 sat. y se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 al 100% hasta NH_3 2 M al 10% en MeOH) y se obtuvo 4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (28 mg, 28%): RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,29-7,22 (m, 1H), 6,92-6,76 (m, 2H), 5,82-5,66 (m, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,54 (td, $J = 37,8, 22,2, 11,8, 6,2$ Hz, 9H), 3,21 (ddd, $J = 15,3, 10,0, 5,8$ Hz, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 4H), 2,22 (ddd, $J = 19,5, 13,0, 6,6$ Hz, 1H), 1,80 (dt, $J = 12,7, 6,4$ Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

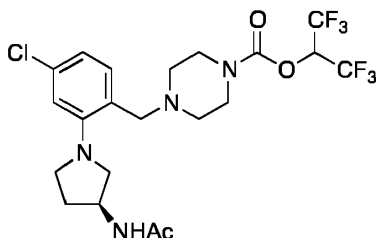
Etapa 4: Preparación de 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ba)



Un vial de 4 ml se cargó con 4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (28 mg, 0,057 mmol), una barra de agitación magnética, CH_2Cl_2 (2 ml), y DIPEA (30 μl , 0,172 mmol). La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilo (7 mg, 0,086 mmol, en 1 ml de CH_2Cl_2). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la reacción se extinguió con Na_2CO_3 sat. y se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (MeOH del 100% al 10% en CH_2Cl_2) y se obtuvo 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (30 mg, 35%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,84-

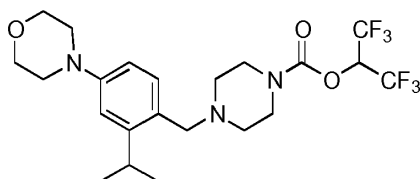
5,70 (m, 2H), 4,62-4,50 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 4H), 2,34 (td, $J = 13,4, 7,6$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,91-1,79 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 531 $[M+H]^+$.

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



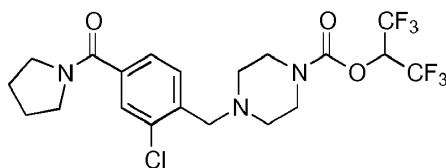
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo como se describe en el ejemplo 92. RMN de 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,75-5,61 (m, 2H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 4H), 2,25 (td, $J = 13,4, 7,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,83-1,70 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 531 $[M+H]^+$.

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

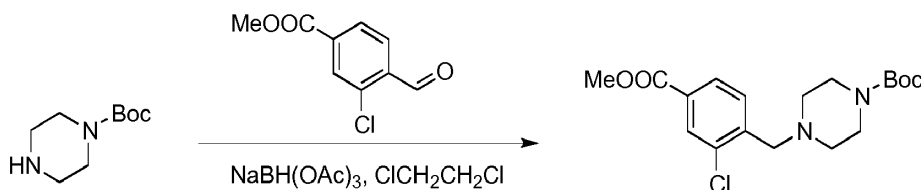


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-[[4-bromo-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y morfolina según el procedimiento representativo del ejemplo 76: RMN de 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,66-6,68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

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

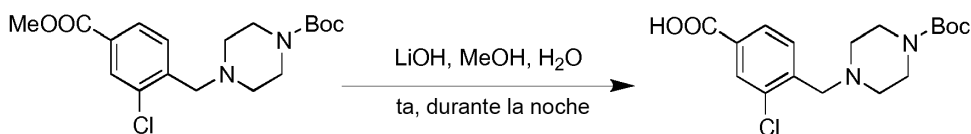


Etapa 1: Preparación de 4-(2-cloro-4-(metoxycarbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



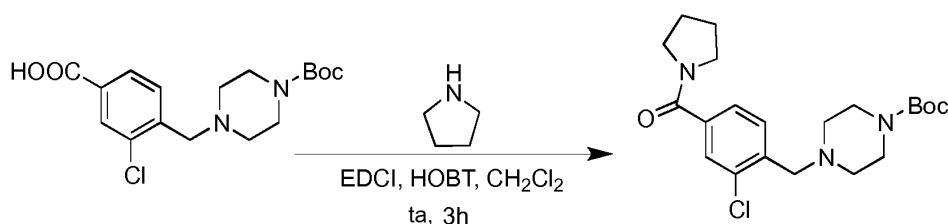
El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-formilbenzoato de metilo como se describe en el ejemplo 67, etapa 2 (3,5 g, 95%): RMN de 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (a, 2H), 3,46 (a, 4H), 2,47 (a, 4H), 1,46 (s, 9H). LCMS (ESI,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

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



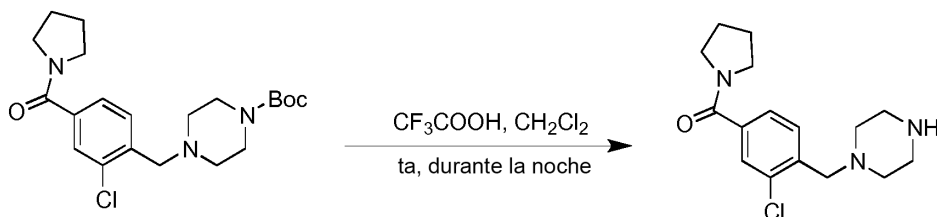
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,54 g, 9,60 mmol, 1,00 equiv.), metanol (20 ml), H₂O (10 ml), e hidróxido de litio (0,690 g, 28,8 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor de pH de la disolución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2,90 g (brutos) de ácido 4-([4-[(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]-3-clorobenzoico como un sólido blanco. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,89-8,06 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,56 (a, 4H), 2,68 (a, 4H), 1,46 (s, 9H). LCMS (ESI, *m/z*): 355 [M+H]⁺.

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



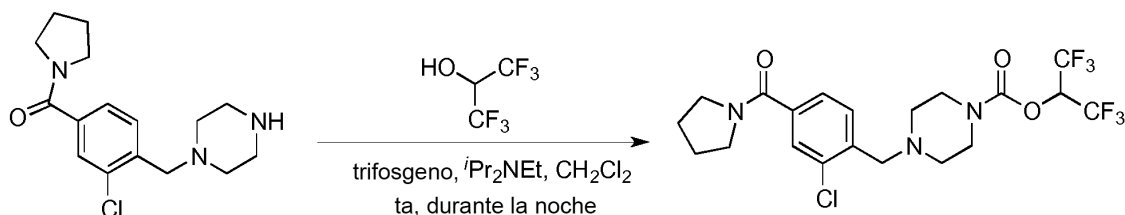
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 4-([4-[(*tert*-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]metil)-3-clorobenzoico (600 mg, 1,69 mmol, 1,00 equiv.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (487 mg, 2,54 mmol, 1,50 equiv.), 1-hidroxibenzotrizol (342 mg, 2,53 mmol, 1,50 equiv.),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

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



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según se describe en el ejemplo 42, etapa 3. LCMS (ESI, *m/z*): 308 [M+H]⁺.

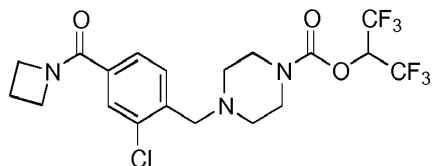
Etapa 5: Preparación de 4-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bd)



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 42, etapa 4. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,39-7,61 (m, 3H), 5,69-5,81 (m,

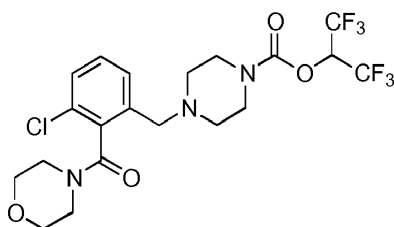
1H), 3,57-3,66 (m, 8H), 3,42-3,46 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,53 (a, 4H), 1,85-2,02 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 502 [M+H]⁺.

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



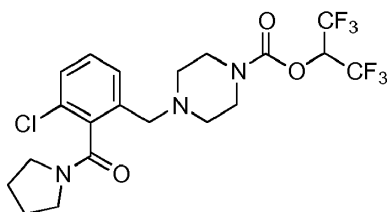
El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-formilbenzoato de metilo y azetidina como se describe en el ejemplo 95. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 5,71-5,81 (m, 1H), 4,21-4,35 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,56-3,58 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 488 [M+H]⁺.

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



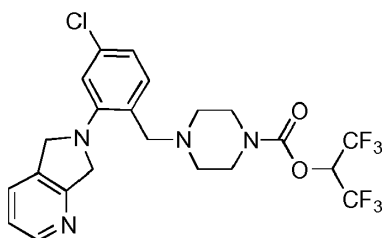
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y morfolina como se describe en el ejemplo 95. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,27-7,34 (m, 3H), 5,70-5,81 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,63-3,86 (m, 5H), 3,50-3,58 (m, 5H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,46-2,48 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

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



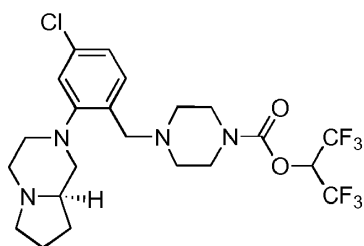
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y pirrolidina como se describe en el ejemplo 95. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,23-7,33 (m, 3H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,47-3,67 (m, 5H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 4H), 1,85-2,06 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 502 [M+H]⁺.

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



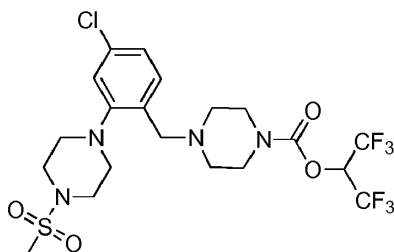
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina como se describe en el ejemplo 75, etapas 1-4: RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 8,49 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12-7,44 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 5,67-5,79 (m, 1H), 4,78-4,69 (m, 4H), 3,53-3,76 (m, 6H), 2,69 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 523 [M+H]⁺.

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



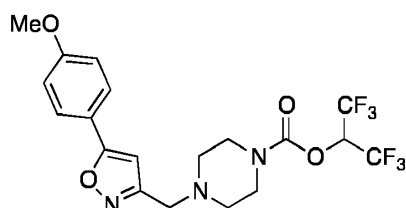
5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y pirrolidina como se describe en el ejemplo 95. RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,32-7,35 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,52 (a, 6H), 3,27 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,08-3,17 (m, 3H), 2,90-2,95 (m, 1H),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

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

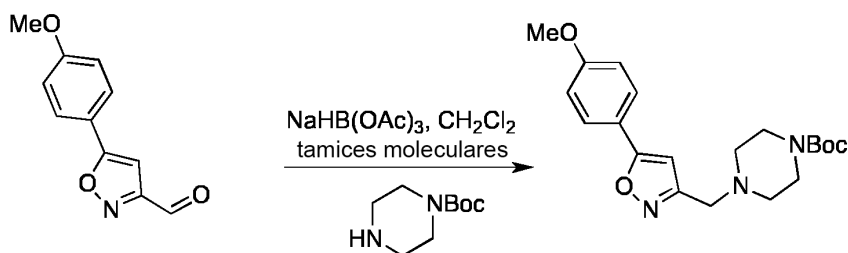


15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y pirrolidina como se describe en el ejemplo 95. RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,38-7,40 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,56 (a, 6H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,05-3,08 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,50 (a, 4H).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

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



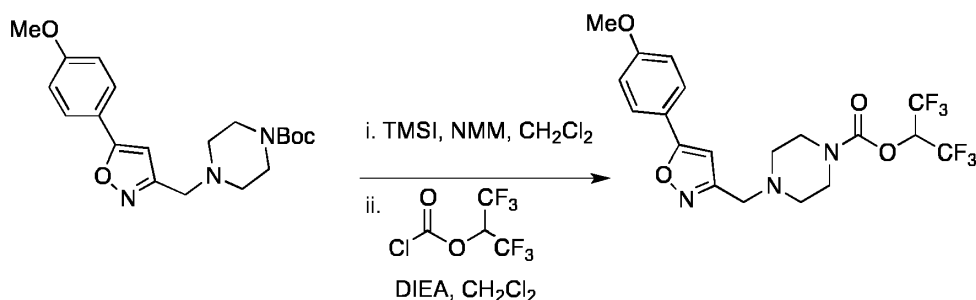
20 Etapa 1: Preparación de 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



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

25 Etapa 2: Preparación de 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropan-2-ilo (10a)

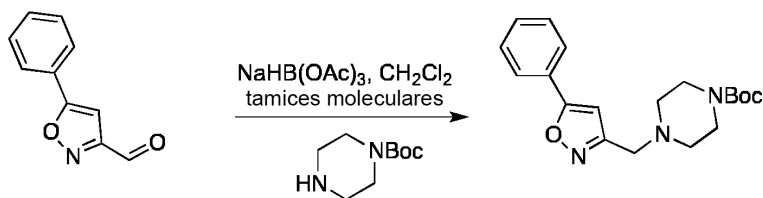


5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (70 mg, 82%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,77 (hept, $J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

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

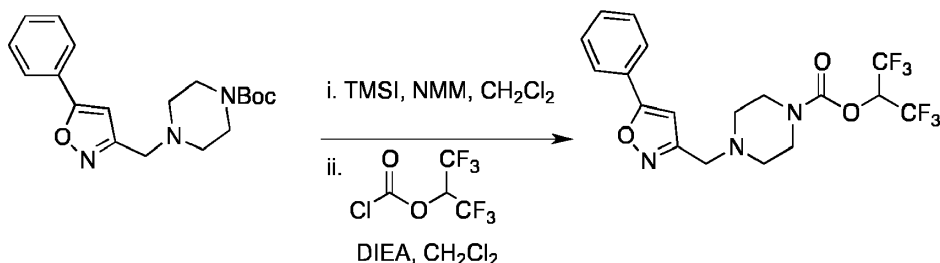


Etapa 1: Preparación de 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



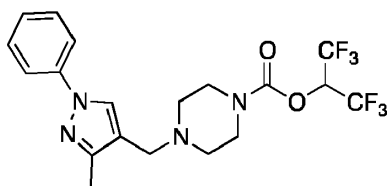
15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fenilisoxazol-3-carbaldehído como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (300 mg, 82%): RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,74-7,66 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 4H), 2,41 (s, 4H), 1,38 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



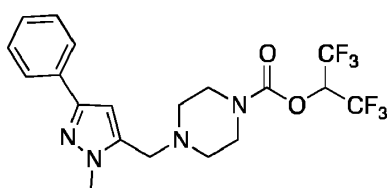
20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (60 mg, 64%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,84-7,76 (m, 2H), 7,55-7,40 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,78 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,68-3,57 (m, 4H), 2,64-2,53 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



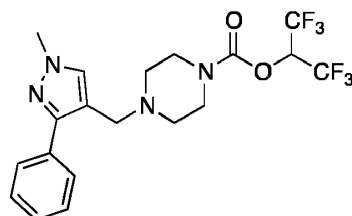
5 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,5$, 2H), 7,35 (t, $J = 7,4$, 2H), 7,19 (t, $J = 7,4$, 1H), 5,68 (hep, $J = 6,2$, 1H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,26 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 451,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



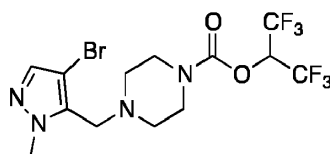
10 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 7,4$, 2H), 7,31 (d, $J = 7,4$,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

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

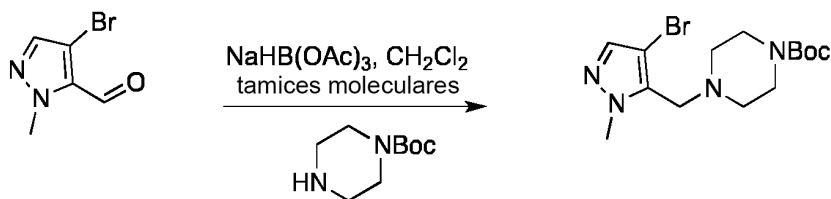


20 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxaldehído disponible en el mercado y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del ejemplo 40: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J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

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

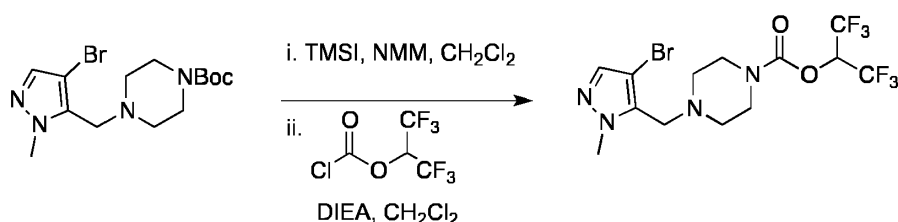


25 Etapa 1: Preparación de 4-((4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



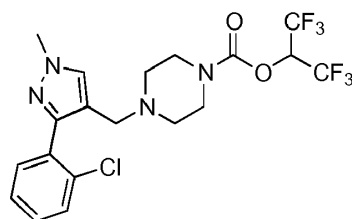
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (200 mg, 1,06 mmol) como se describe en el ejemplo 40, etapa 1 (310 mg, 81%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 1,44 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



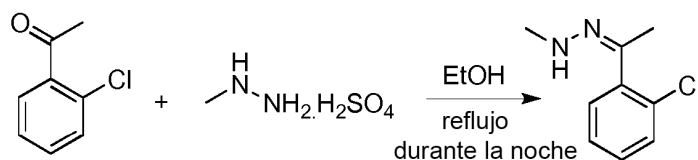
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-((4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el ejemplo 1, etapa 2 (129 mg, 66%). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,42 (s, 1H), 5,77 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,49 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



15

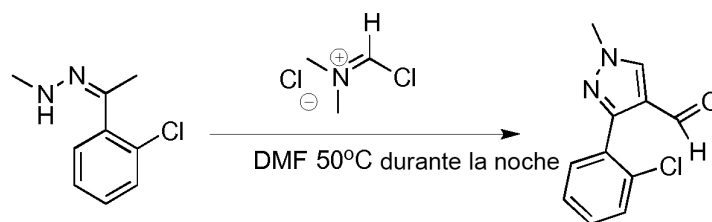
Etapa 1: (Z)-1-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-metilhidrazina



20

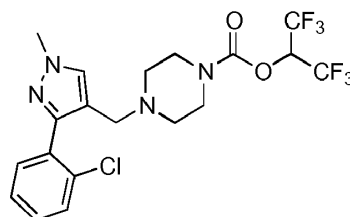
Un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 1-(2-clorofenil)etan-1-ona (3,80 g, 24,6 mmol, 1,20 equiv.), sulfato de metilhidrazina (3,00 g, 20,8 mmol, 1,00 equiv.) y etanol (30 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante la noche. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 7,0 g (brutos) de (Z)-1-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-metilhidrazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



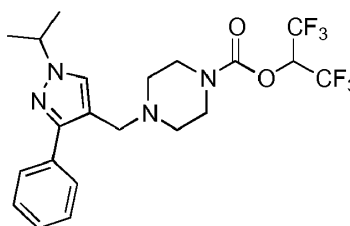
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y se cargó con (Z)-1-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-metilhidrazina (2,00 g, 10,9 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de (clorometiliden)dimetilazanio (12,7 g, 99,2 mmol, 9,06 equiv.) y N,N-dimetilformamida (40 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 50 °C. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de una disolución de carbonato de sodio saturada (100 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 1,00 g (41% de rendimiento) de 3-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 221 [M+H]⁺.

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



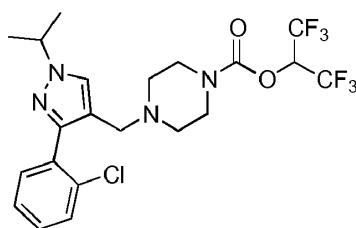
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 40 usando 3-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la etapa 2 de este ejemplo. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,46 (m, 5H), 5,67-5,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,40 (a, 6H), 2,31 (a, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 485 [M+H]⁺

Ejemplo 109: 4-[[3-fenil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10h)



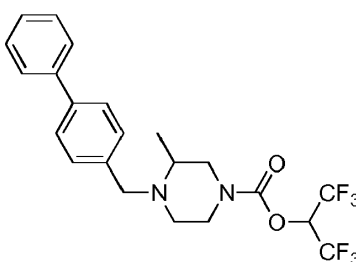
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 131, etapas 1-5, usando clorhidrato de propan-2-ilhidrazina disponible en el mercado y 1-feniletan-1-ona. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,29-7,42 (m, 4H), 5,70-5,79 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 3,56 (a, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,48-2,51 (m, 4H), 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 110: 4-[[3-(2-clorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10i)

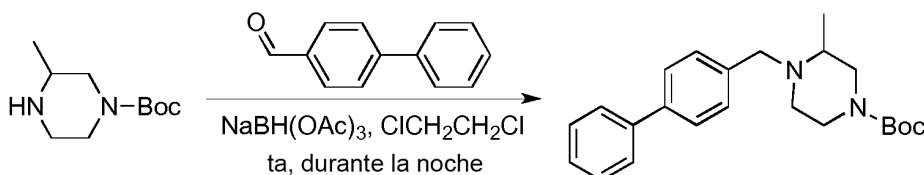


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 131, etapas 1-5, usando clorhidrato de isopropilhidrazina disponible en el mercado y 1-(2-clorofenil)etan-1-ona. RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,36-7,46 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 2H), 5,67-5,75 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 3,40 (s, 6H), 2,31 (a, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111: 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11a)

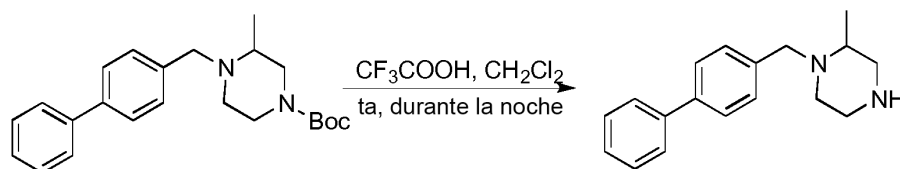


Etapas 1: Preparación de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



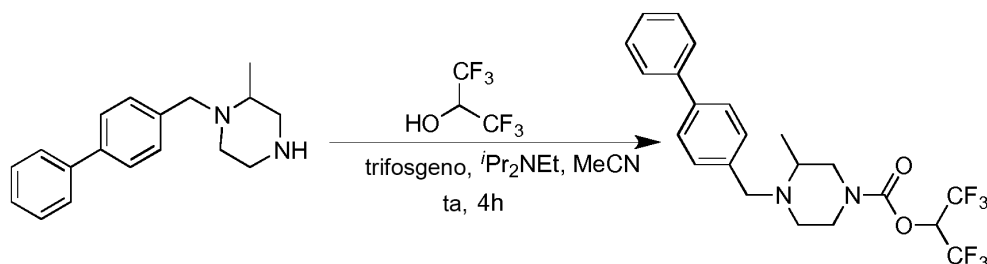
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 4,99 mmol, 1,00 equiv.), 4-fenilbenzaldehído (1,00 g, 5,49 mmol, 1,10 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (3,18 g, 15,0 mmol, 3,01 equiv.), y 1,2-dicloroetano (30 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se lavó con agua (1 x 120 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para proporcionar 1,71 g (93% de rendimiento) de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Preparación de 2-metil-1-[(4-fenilfenil)metil]piperazina



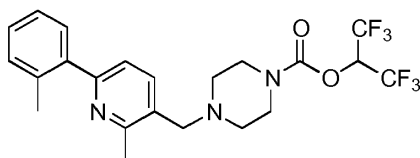
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,64 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (25 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se concentró a presión reducida para producir 532 mg (brutos) de 2-metil-1-[(4-fenilfenil)metil]piperazina como un sólido marrón. LCMS (ESI, m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: Preparación de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11a)

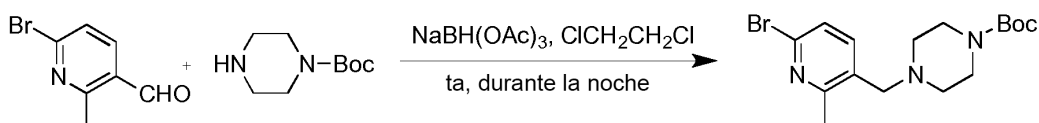


Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmol, 0,33 equiv.), y acetonitrilo (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (471 mg, 3,64 mmol, 3,65 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 2-metil-1-[(4-fenilfenil)metil]piperazina (266 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto (208 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 um; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 91,3 mg (20% de rendimiento) de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite incoloro. RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,54-7,62 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 5H), 5,75-5,80 (m, 1H), 3,98-4,23 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,01-3,48 (m, 3H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,19 (a, 3H). LCMS (ESI, m/z): 461 [M+H]⁺.

Ejemplo 112: 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11b)

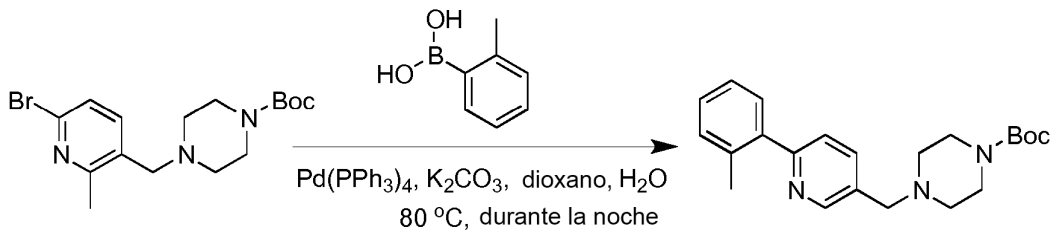


Etapas 1: Preparación de 4-[(6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



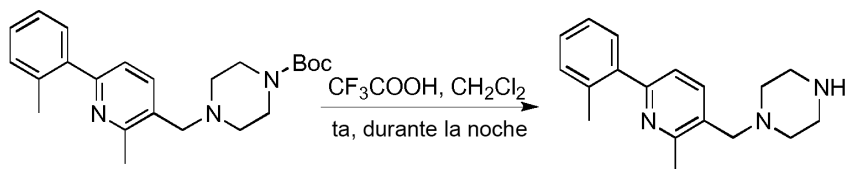
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 6-bromo-2-metilpiridin-3-carbaldehído (2,50 g, 12,6 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,34 g, 12,6 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (50 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,00 g, 37,8 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (22/78) para proporcionar 3,80 g (82% de rendimiento) de 4-[(6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 370 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



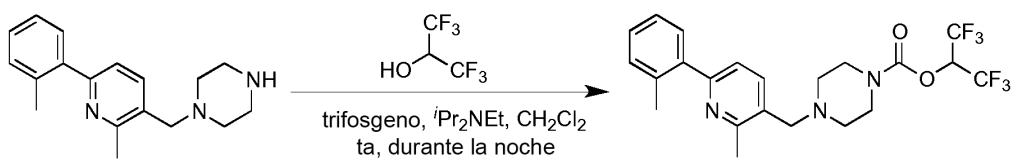
5 0,10 equiv.), carbonato de potasio (898 mg, 6,50 mmol, 3,00 equiv.), dioxano (12 ml), y agua (2 ml). La disolución
resultante se agitó durante la noche a 80 °C y después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3
x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron
a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo
(22/78) para proporcionar 800 mg (97% de rendimiento) de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-
10 carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 382 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 1-[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazina



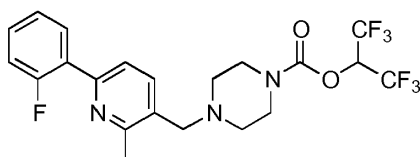
15 trifluoroacético (4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 590 mg (brutos) de 1-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 282 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11b)



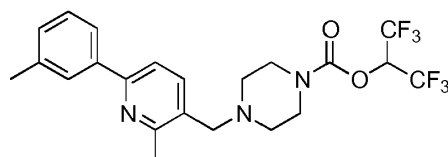
25 disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (230 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 146,2 mg (43% de rendimiento) de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blancuzco. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 113: 4-[[6-(2-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11c)



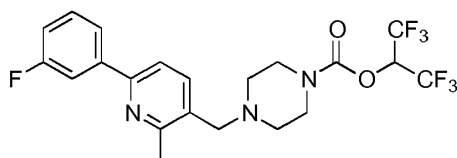
5 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 112, etapas 1-4, usando ácido (2-fluorofenil)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,97-8,02 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56 (a, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 114: 4-[[2-metil-6-(3-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11d)



10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 112, etapas 1-4, usando ácido (3-metilfenil)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,51 (a, 4H), 2,44 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

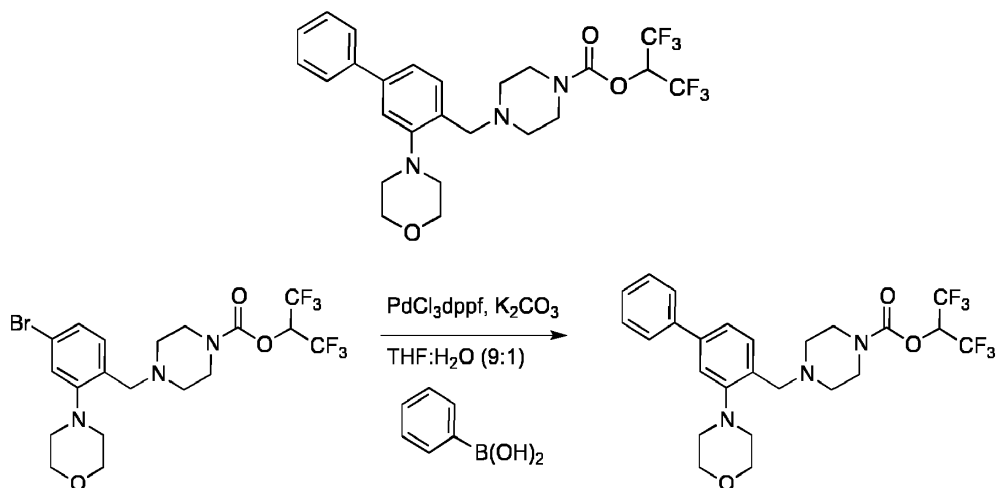
15 Ejemplo 115: 4-[[6-(3-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11e)



20 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 112, etapas 1-4, usando ácido (3-fluorofenil)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,76-7,81 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 5,57-5,84 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,49-2,55 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

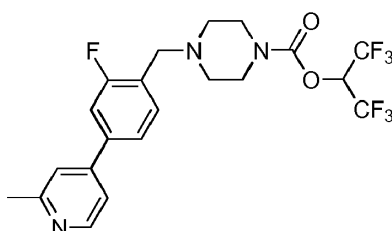
Ejemplo 116: 4-((3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11f)

25

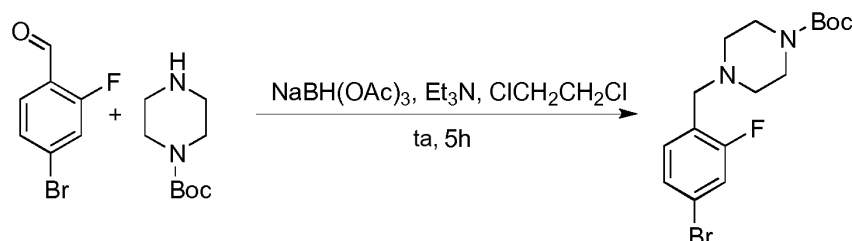


Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (ejemplo 57, 30 mg, 0,0562 mmol), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (5 mg, 6,13 μ mol), ácido fenilborónico (10 mg, 82,0 μ mol), y K_2CO_3 (21 mg, 152 μ mol). Se añadieron THF (4 ml) y H_2O (0,4 ml), la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con Na_2CO_3 sat. (2X) y salmuera (1X). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (hexanos del 100% al 80% en EtOAc) y se obtuvo 4-((3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (18 mg, 60%). RMN de 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,31-7,20 (m, 3H), 5,68 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,53-3,39 (m, 4H), 3,00-2,93 (m, 4H), 2,47 (dt, J = 9,9, 5,0 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11g)

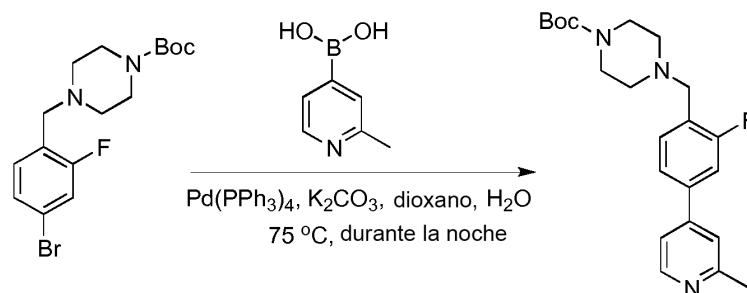


Etapla 1: Preparación de 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (12,0 g, 59,1 mmol, 1,10 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 53,7 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (8,10 g, 80,0 mmol, 1,49 equiv.) y dicloroetano (100 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio sólido (34,2 g, 161 mmol, 3,01 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (200 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/3) para producir 16,0 g (80% de rendimiento) de 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 373 $[M+H]^+$.

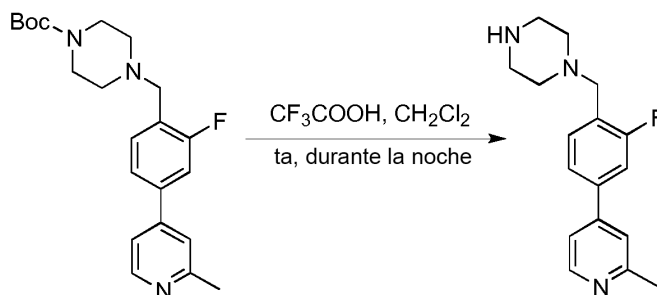
Etapla 2: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 25 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,68 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (0,737 g, 5,38 mmol, 2,01 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,311 g, 0,270 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmol, 2,97 equiv.), dioxano (10 ml) y agua (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75 °C. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la

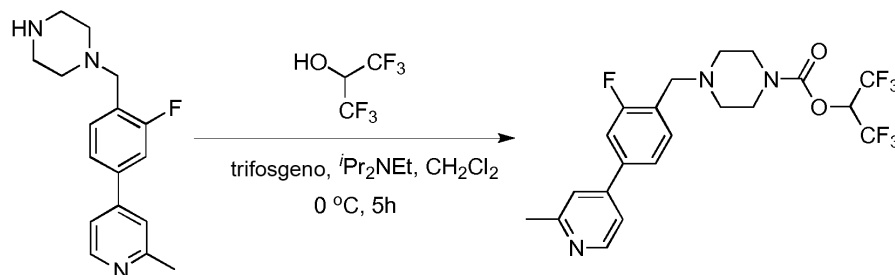
reacción se extinguió mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para producir 0,600 g (58% de rendimiento) de 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

Etapas 3: 1-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazina



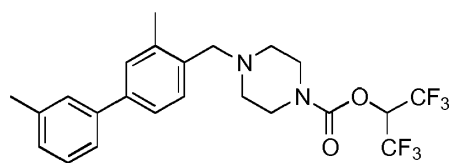
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,59 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (20 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,300 g (41% de rendimiento) de 1-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

Etapas 4: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11g)

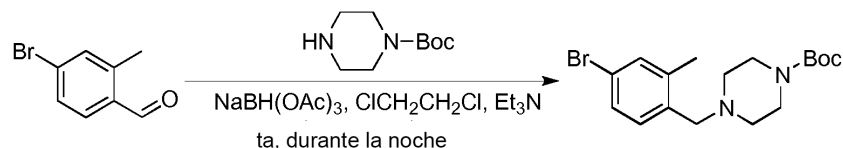


Un matraz de fondo redondo de 25 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con trifosgeno (55,0 mg, 0,190 mmol, 0,35 equiv.), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (143 mg, 0,530 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (3 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (205 mg, 1,59 mmol, 3,02 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió gota a gota 1-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazina (150 mg, 0,530 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 5 h a 0 °C. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 30%/fase A al 70%, que aumenta hasta CH₃CN al 70% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 30% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 30% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 120 mg (48% de rendimiento) de 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,51-2,58 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118: 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11h)

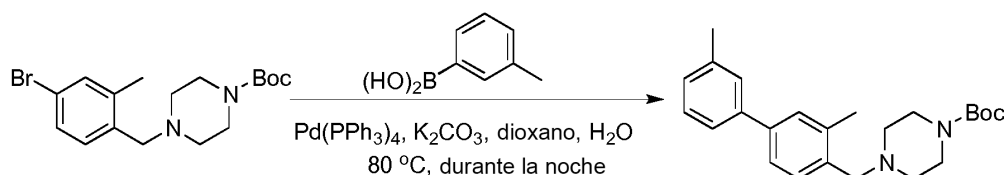


Etapa 1: Preparación de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



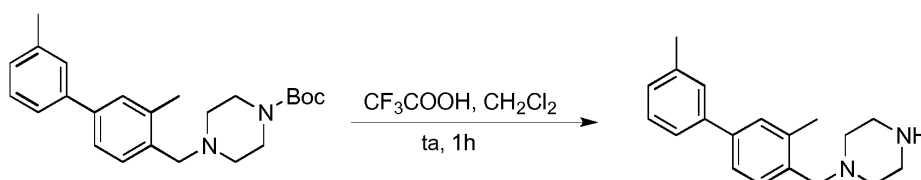
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,80 g, 15,0 mmol, 1,00 equiv.), 4-bromo-2-metilbenzaldehído (3,28 g, 16,5 mmol, 1,10 equiv.), y diclorometano (80 ml). Se añadió trietilamina (4,56 g, 45,1 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,60 g, 45,3 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 5,70 g (98% de rendimiento) de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 369 [M+H]⁺.

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



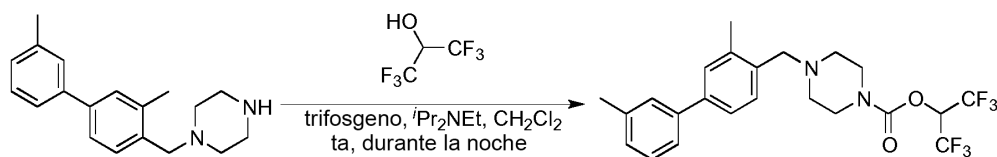
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,90 g, 5,14 mmol, 1,00 equiv.), ácido (3-metilfenil)borónico (2,12 g, 15,6 mmol, 3,00 equiv.), carbonato de potasio (2,15 g, 15,6 mmol, 3,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,600 g, 0,520 mmol, 0,10 equiv.), dioxano (25 ml), y agua (2,5 ml) en una atmósfera inerte de nitrógeno. La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 2,00 g (95% de rendimiento) de 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 381 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 1-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazina



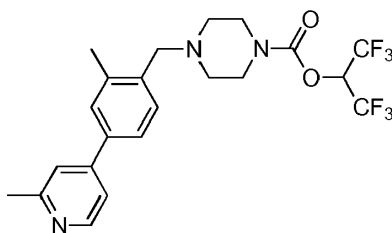
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 5,26 mmol, 1,00 equiv.), ácido trifluoroacético (8 ml), y diclorometano (40 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir 1,50 g (brutos) de 1-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazina como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 281 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11h)



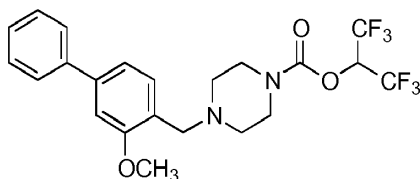
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (160 mg, 0,540 mmol, 0,30 equiv.), y diclorometano (20 ml). Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (302 mg, 1,80 mmol, 1,00 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (441 mg, 3,41 mmol, 1,90 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazina (500 mg, 1,78 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (250 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-
Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 141 mg (16% de rendimiento) de 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite incoloro. RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,30-7,42 (m, 6H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,76-5,82 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 6H), 2,45-2,53 (m, 10H). LCMS (ESI, m/z): 475 [M+H]⁺.

Ejemplo 119: 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11i)

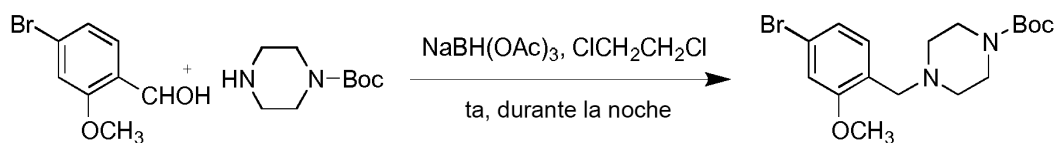


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 118, etapas 1-4, usando ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,49-2,54 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 120: 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11j)



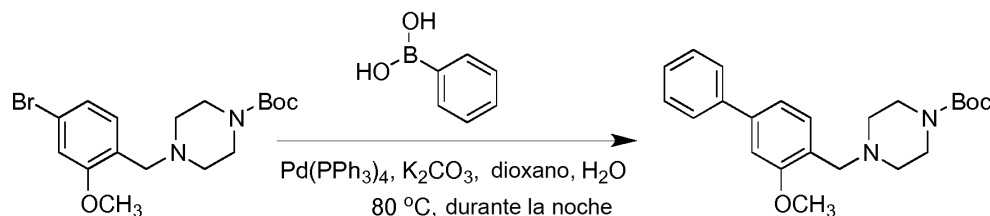
Etapas 1: Preparación de 4-[(4-bromo-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1,90 g, 8,84 mmol, 1,10 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 8,05 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,10 g, 24,0 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó

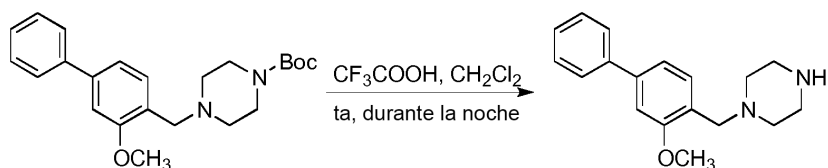
con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 2,66 g (86% de rendimiento) de 4-[(4-bromo-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



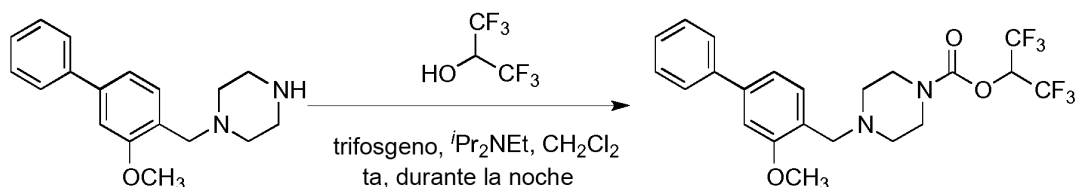
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[(4-bromo-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,60 mmol, 1,00 equiv.), ácido fenilborónico (0,640 g, 5,25 mmol, 2,02 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,300 g, 0,260 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de potasio (1,08 g, 7,81 mmol, 3,01 equiv.), dioxano (24 ml), y agua (4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para proporcionar 0,850 g (86% de rendimiento) de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 383 $[M+H]^+$.

Etapla 3: Preparación de 1-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazina



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 2,22 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (15 ml), y ácido trifluoroacético (1,50 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 600 mg (brutos) de 1-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 283 $[M+H]^+$.

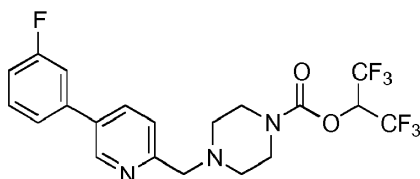
Etapla 4: Preparación de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11j)



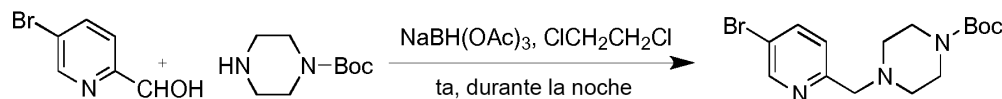
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (63,0 mg, 0,210 mmol, 0,30 equiv.), diclorometano (20 ml), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (119 mg, 0,710 mmol, 1,00 equiv.). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (174 mg, 1,35 mmol, 1,90 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazina (200 mg, 0,710 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (260 mg) se purificó mediante HPLC preparativa

usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19×150 mm 5 μm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 120 mg (36% de rendimiento) de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo.

Ejemplo 121: 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11k)

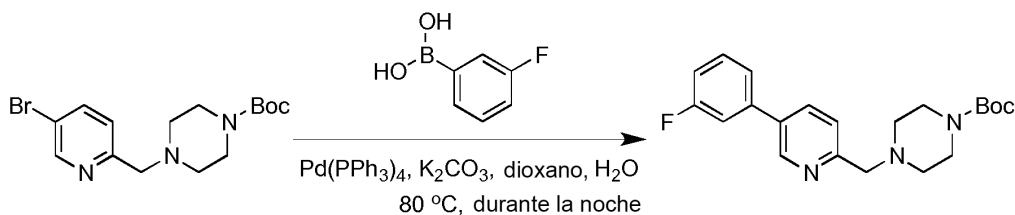


Etapas 1: Preparación de 4-[(4-bromopiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



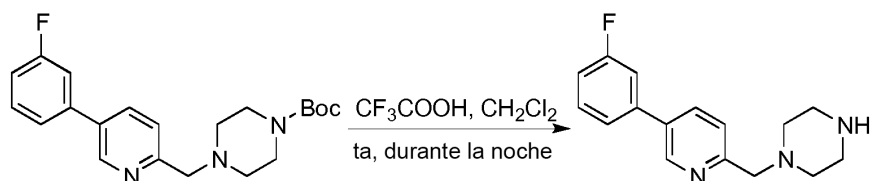
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-bromopiridin-2-carbaldehído (1,60 g, 8,60 mmol, 1,07 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 8,05 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,10 g, 24,1 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (45/55) para proporcionar 2,70 g (94% de rendimiento) de 4-[(4-bromopiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 356 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



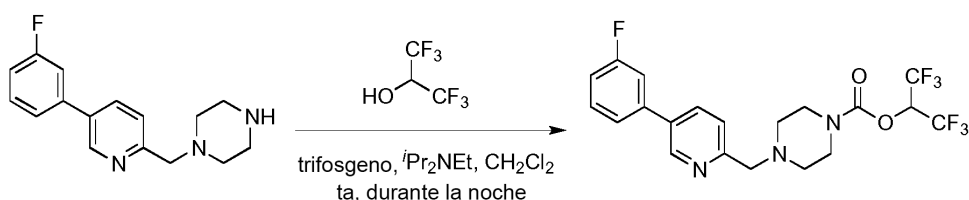
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[(5-bromopiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,81 mmol, 1,00 equiv.), ácido (3-fluorofenil)borónico (0,790 g, 5,65 mmol, 2,00 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,325 g, 0,280 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de potasio (1,17 g, 8,47 mmol, 3,00 equiv.), dioxano (24 ml), y agua (4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 0,955 g (92% de rendimiento) de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 372 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 1-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazina



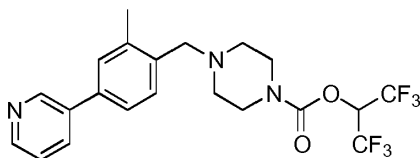
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (950 mg, 2,56 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (15 ml), y ácido trifluoroacético (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 500 mg (brutos) de 1-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 272 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11k)



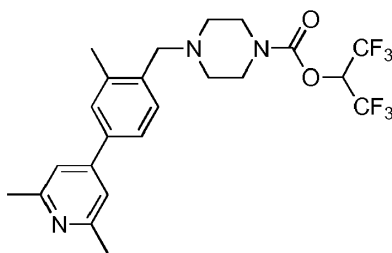
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (66,0 mg, 0,220 mmol, 0,30 equiv.), diclorometano (20 ml), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (124 mg, 0,740 mmol, 1,00 equiv.). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (181 mg, 1,40 mmol, 1,90 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazina (200 mg, 0,740 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (352 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 μ m; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 164 mg (48% de rendimiento) de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,62 (a, 4H), 2,58 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122: 4-[[2-metil-4-(piridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11l)

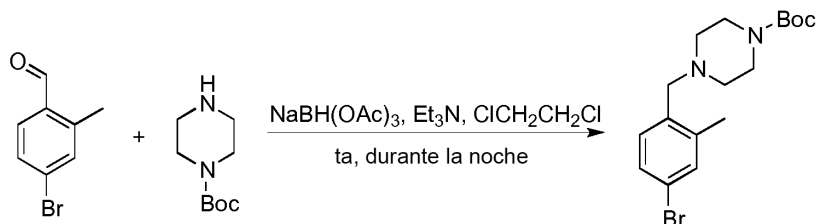


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 118, etapas 1-4, usando ácido (piridin-3-il)borónico: RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 4H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56 (s, 6H), 2,49-2,51 (m, 7H). LCMS (ESI, m/z): 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123: 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11m)

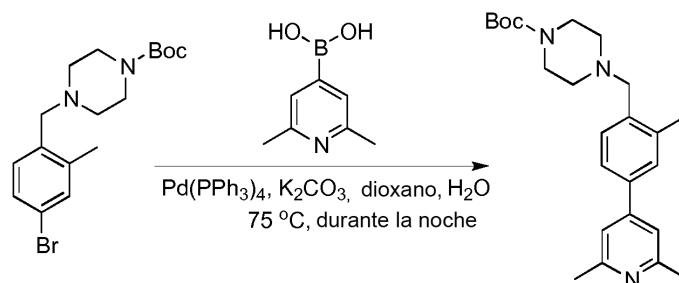


Etap 1: Preparación de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



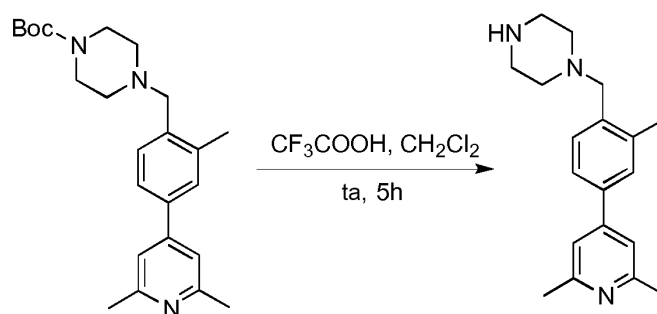
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 4-bromo-2-metilbenzaldehído (8,00 g, 40,2 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (9,40 g, 50,5 mmol, 1,26 equiv.), trietilamina (6,50 g, 64,2 mmol, 1,60 equiv.) y dicloroetano (200 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio sólido (27,0 g, 127 mmol, 3,17 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/3) para proporcionar 10,0 g (67% de rendimiento) de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 369 $[M+H]^+$.

Etap 2: Preparación de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



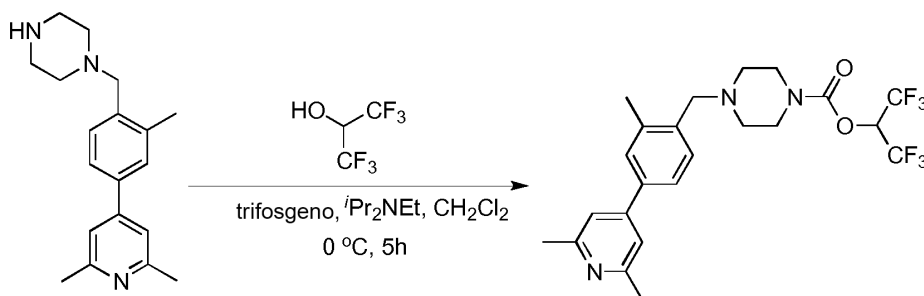
Un matraz de fondo redondo de 25 ml mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (368 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borónico (300 mg, 1,99 mmol, 1,99 equiv.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (116 mg, 0,100 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de potasio (414 mg, 3,00 mmol, 3,01 equiv.), dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75 °C. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar 350 mg (89% de rendimiento) de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 396 $[M+H]^+$.

Etap 3: Preparación de 1-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazina



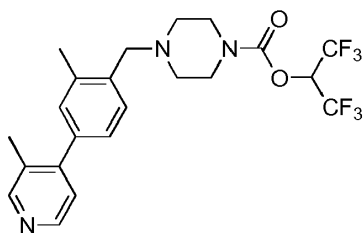
Un matraz de fondo redondo de 50 ml mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,880 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (5 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 270 mg (brutos) de 1-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 296 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Preparación de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11m)



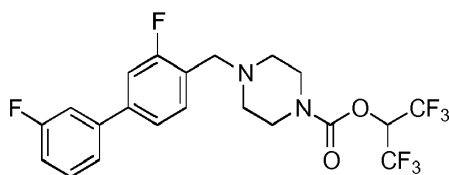
Un matraz de fondo redondo de 25 ml mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con trifosgeno (46,0 mg, 0,150 mmol, 0,35 equiv.), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (111 mg, 0,660 mmol, 1,50 equiv.) y diclorometano (3 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (170 mg, 1,32 mmol, 2,99 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió gota a gota 1-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazina (130 mg, 0,440 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 30%/fase A al 70%, que aumenta hasta CH₃CN al 70% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 30% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 30% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 μ m; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 101 mg (47% de rendimiento) de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,42-7,45 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 3,62 (s, 6H), 2,48-2,53 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124: 4-[[2-metil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11n)



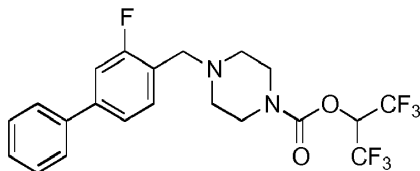
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 118, etapas 1-4, usando ácido (3-metilpiridin-4-il)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,58-3,60 (m, 6H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125: 4-[[2-fluoro-4-(3-fluorofenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11o)



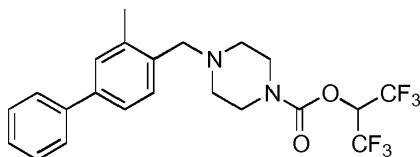
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 117, etapas 1-4, usando ácido (3-fluorofenil)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,33-7,51 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,59-3,81 (m, 6H), 2,54 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 126: 4-[(2-fluoro-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11p)



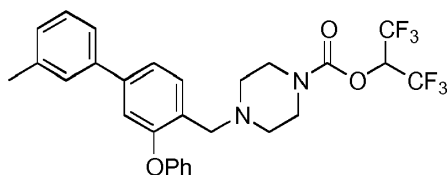
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 117, etapas 1-4, usando ácido fenilborónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29-7,50 (m, 6H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,42-3,68 (m, 6H), 2,57-2,74 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 127: 4-[(2-metil-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11q)

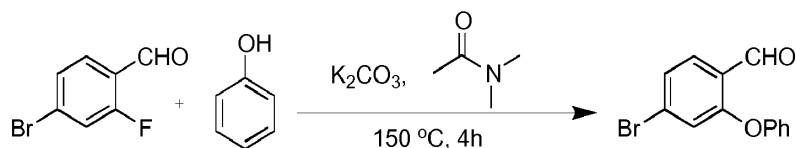


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 118, etapas 1-4, usando ácido fenilborónico: RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,57-7,60 (m, 2H), 7,31-7,60 (m, 6H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 6H), 2,43-2,49 (m, 7H). LCMS (ESI, m/z): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128: 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11r)



Etapas 1: Preparación de 4-bromo-2-fenoxibenzaldehído



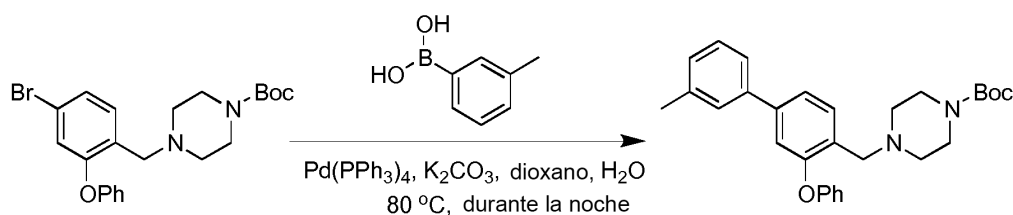
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (2,00 g, 9,85 mmol, 1,00 equiv.), fenol (0,926 g, 9,84 mmol, 1,00 equiv.), carbonato de potasio (1,35 g, 9,77 mmol, 0,99 equiv.), y N,N-dimetilacetamida (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 4 h a 150 °C y después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/99) para proporcionar 2,40 g (88% de rendimiento) de 4-bromo-2-fenoxibenzaldehído como un sólido de color amarillo claro. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H). LCMS (ESI, m/z): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Preparación de 4-[(4-bromo-2-fenoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato



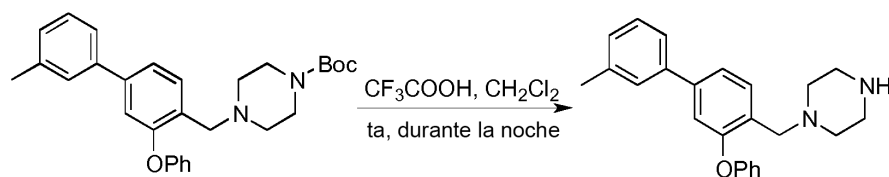
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-bromo-2-fenoxibenzaldehído (1,00 g, 3,61 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,674 g, 3,62 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,30 g, 10,8 mmol, 3,01 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con H_2O (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (8/92) para proporcionar 1,20 g (74% de rendimiento) de 4-[(4-bromo-2-fenoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: Preparación de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



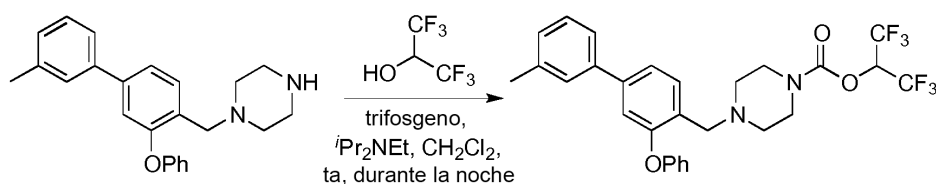
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[(4-bromo-2-fenoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 2,68 mmol, 1,00 equiv.), ácido (3-metilfenil)borónico (0,730 g, 5,37 mmol, 2,00 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,310 g, 0,270 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmol, 2,97 equiv.), dioxano (12 ml), y agua (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9) para proporcionar 1,00 g (81% de rendimiento) de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: Preparación de 1-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazina



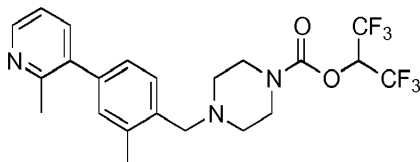
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,18 mmol, 1,00 equiv.), ácido trifluoroacético (1 ml), y diclorometano (10 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir 0,800 g (brutos) de 1-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 359 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11r)



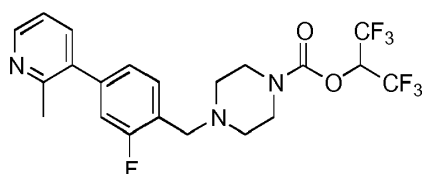
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (50,0 mg, 0,170 mmol, 0,30 equiv.), diclorometano (10 ml), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (94,0 mg, 0,560 mmol, 1,00 equiv.). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (144 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazina (200 mg, 0,560 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (230 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 173 mg (56% de rendimiento) de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 7,21-7,248 (m, 1H), 7,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 5,71-5,79 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (a, 4H), 2,50-2,51 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 553 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129: 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11s)



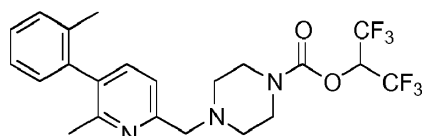
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 118, etapas 1-4, usando ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 5,76-5,82 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 6H), 2,51-2,54 (m, 7H), 2,43 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11t)



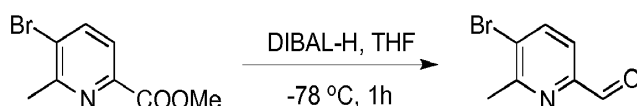
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 117, etapas 1-4, usando ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 6H), 2,54-2,58 (m, 7H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Ejemplo 131: 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11u)



Etapas 1: 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbaldehído

10



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (7,00 g, 30,6 mmol, 1,00 equiv.), y tetrahidrofurano (150 ml). Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (60 ml, 1 mol/l en hexano) a -78 °C. La disolución resultante se agitó durante 60 min a -78 °C, se extinguió mediante cloruro de amonio (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90) para proporcionar 4,90 g (76% de rendimiento) de 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbaldehído como un sólido de color amarillo claro. RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

20

Etapas 2: Preparación de 4-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

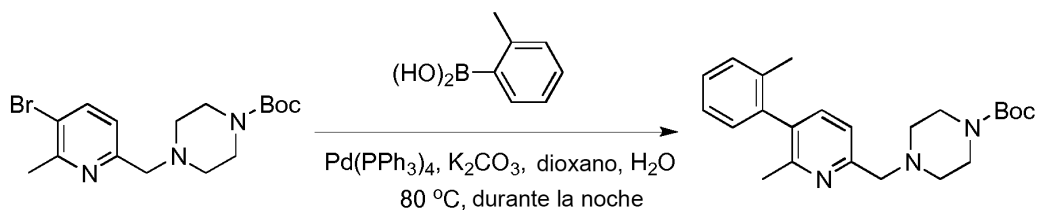


Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbaldehído (4,90 g, 24,6 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,60 g, 24,7 mmol, 1,00 equiv.), y 1,2-dicloroetano (150 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15,6 g, 73,6 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30/70) para proporcionar 7,80 g (82% de rendimiento) de 4-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

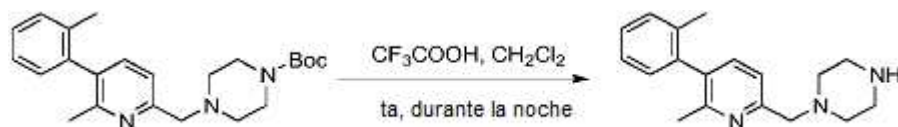
30

Etapas 3: Preparación de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



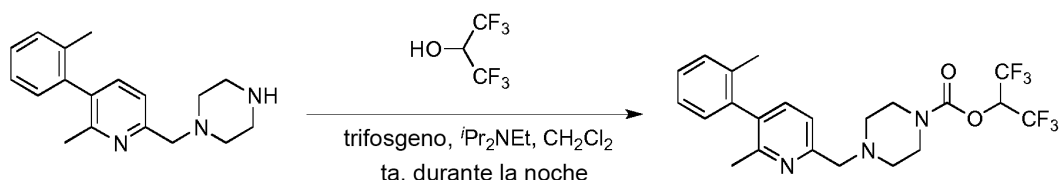
Un vial de 40 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[[5-bromo-6-metilpiridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,70 mmol, 1,00 equiv.), ácido (2-metilfenil)borónico (0,730 g, 5,40 mmol, 2,00 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,310 g, 0,270 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de potasio (1,15 g, 8,32 mmol, 3,08 equiv.), dioxano (15 ml) y agua (3 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y se diluyó con agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (60/40) para proporcionar 1,00 g (92% de rendimiento) de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: Preparación de 1-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazina



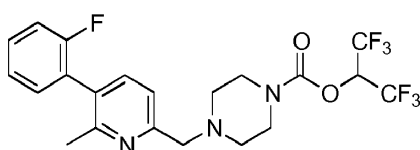
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,62 mmol, 1,00 equiv.), y diclorometano (20 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir 0,800 g (brutos) de 1-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazina como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5: Preparación de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11u)



Un vial de 40 ml se cargó con una disolución de trifosgeno (83,0 mg, 0,280 mmol, 0,39 equiv.) en diclorometano (20 ml), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (141 mg, 0,840 mmol, 1,18 equiv.). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (542 mg, 4,19 mmol, 5,90 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazina (200 mg, 0,710 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna C₁₈ con acetonitrilo/agua (40/60) para proporcionar 219 mg (65% de rendimiento) de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,65 (a, 4H), 2,63 (a, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 132: 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11v)

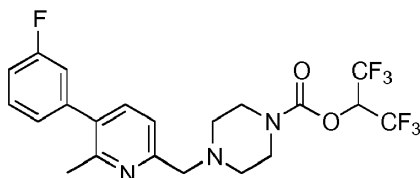


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 131, etapas 3-5, usando ácido

(2-fluorofenil)borónico. RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (a, 4H), 2,60 (a, 4H), 2,44 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

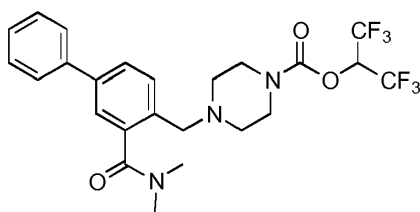
Ejemplo 133: 4-[[5-(3-fluorofenil)-6-metilpiridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11w)

5

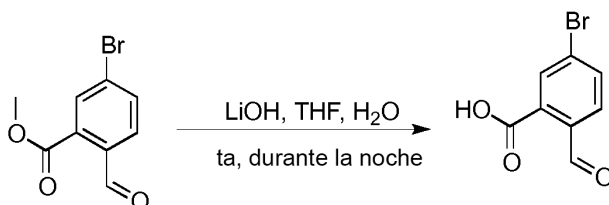


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 131, etapas 3-5, usando ácido (3-fluorofenil)borónico. RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26-7,45 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,62 (a, 4H), 2,59 (a, 4H), 2,50 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 134: 4-[[2-(dimetilcarbamoyl)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11x)



Etapas 1: Preparación de ácido 5-bromo-2-formilbenzoico

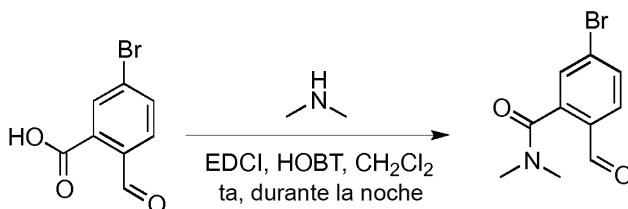


15

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-formilbenzoato de metilo (1,00 g, 4,11 mmol, 1,00 equiv.), hidróxido de litio (2,00 g, 83,5 mmol, 20,0 equiv.), tetrahidrofurano (10 ml), y H_2O (10 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la disolución se ajustó a 6 con una disolución de cloruro de hidrógeno (2 mol/l). El sólido se recogió mediante filtración para producir 0,700 g (brutos) de ácido 5-bromo-2-formilbenzoico como un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 227 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20

Etapas 2: Preparación de 5-bromo-2-formil-N,N-dimetilbenzamida

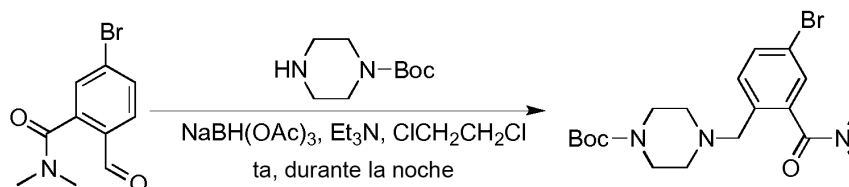


Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 5-bromo-2-formilbenzoico (350 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (355 mg, 1,85 mmol, 1,20 equiv.), 1-hidroxibenzotrizol (315 mg, 2,33 mmol, 1,50 equiv.), y diclorometano (10 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió dimetilamina (208 mg, 4,61 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se

25

concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (50/50) para proporcionar 86,0 mg (22% de rendimiento) de 5-bromo-2-formil-N,N-dimetilbenzamida como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 256 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 4-[[4-bromo-2-(dimetilcarbamoyl)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

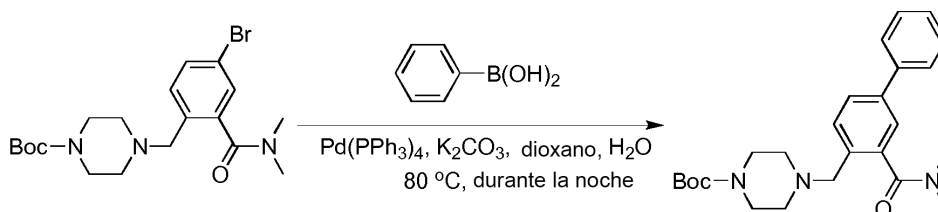


5

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (86,0 mg, 0,460 mmol, 1,00 equiv.), 5-bromo-2-formil-N,N-dimetilbenzamida (130 mg, 0,510 mmol, 1,10 equiv.), y diclorometano (10 ml). Se añadió trietilamina (139 mg, 1,37 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (293 mg, 1,38 mmol, 3,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (50/50) para proporcionar 170 mg (87% de rendimiento) de 4-[[4-bromo-2-(dimetilcarbamoyl)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 426 $[M+H]^+$.

10

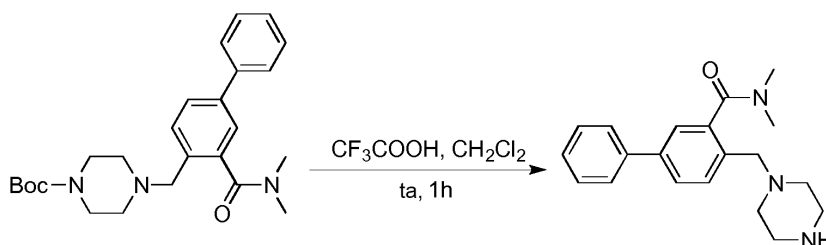
15 Etapas 4: Preparación de 4-[[2-(dimetilcarbamoyl)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y se cargó con 4-[[4-bromo-2-(dimetilcarbamoyl)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,300 mmol, 1,00 equiv.), ácido fenilborónico (113 mg, 0,930 mmol, 3,00 equiv.), carbonato de potasio (128 mg, 0,930 mmol, 3,00 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (36,0 mg, 0,030 mmol, 0,10 equiv.), dioxano (4 ml), y H_2O (0,4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) para proporcionar 100 mg (79% de rendimiento) de 4-[[2-(dimetilcarbamoyl)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 424 $[M+H]^+$.

20

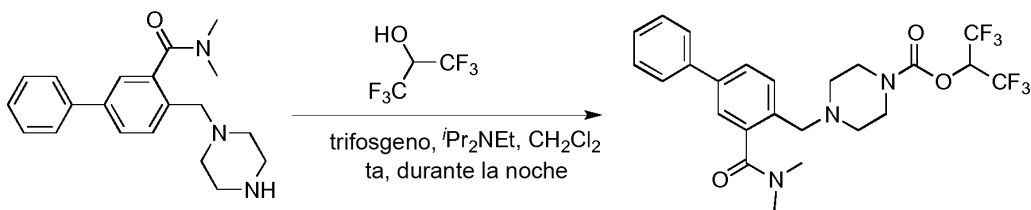
25 Etapas 5: Preparación de N,N-dimetil-5-fenil-2-(piperazin-1-ilmetil)benzamida



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[[2-(dimetilcarbamoyl)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,710 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (5 ml), y ácido trifluoroacético (1 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir 229 mg (brutos) de N,N-dimetil-5-fenil-2-(piperazin-1-ilmetil)benzamida como un aceite de color amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 324 $[M+H]^+$.

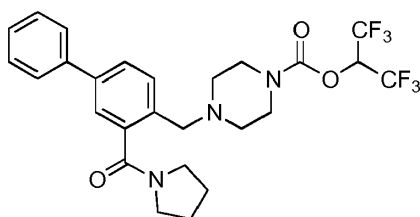
30

Etapas 6: Preparación de 4-[[2-(dimetilcarbamoyl)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11x)



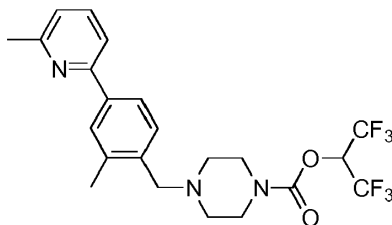
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (55,0 mg, 0,190 mmol, 0,30 equiv.) en diclorometano (10 ml). Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (104 mg, 0,620 mmol, 1,00 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (152 mg, 1,18 mmol, 1,90 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió N,N-dimetil-5-fenil-2-(piperazin-1-ilmetil)benzamida (200 mg, 0,620 mmol, 1,00 equiv.). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (240 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 20%/fase A al 80%, que aumenta hasta CH₃CN al 80% a lo largo de 10 min, después se reduce hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 20% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 20% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-
Bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 93,2 mg (28% de rendimiento) de 4-[[2-(dimetilcarbamoyl)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite de color amarillo claro. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,36-7,81 (m, 8H), 5,70-5,80 (m, 1H), 3,41-3,67 (m, 4H), 3,03-3,30 (m, 4H), 2,84-3,02 (m, 4H), 2,40-2,66 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 518 [M+H]⁺.

Ejemplo 135: 4-[[4-fenil-2-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11y)



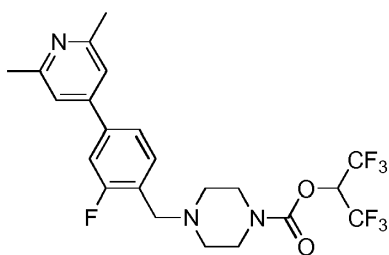
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 131, etapas 3-5, usando ácido (3-fluorofenil)borónico: RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,70 (m, 8H), 5,72-5,78 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 4H), 3,27-3,50 (m, 4H), 3,23-3,24 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 4H), 1,88-2,05 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

Ejemplo 136: 4-[[2-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11z)



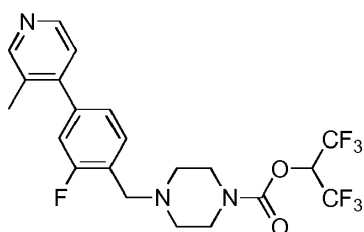
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 139 etapas 1-4, usando 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56 (a, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (a, 4H), 2,47 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 137: 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11aa)



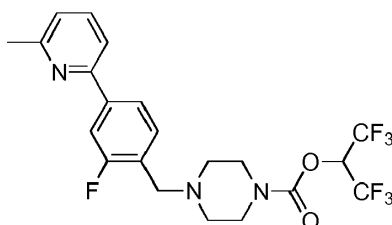
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 117, etapas 1-4, usando ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,46-7,50 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (a, 4H), 2,62 (s, 6H), 2,52-2,58 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 138: 4-[[2-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ab)

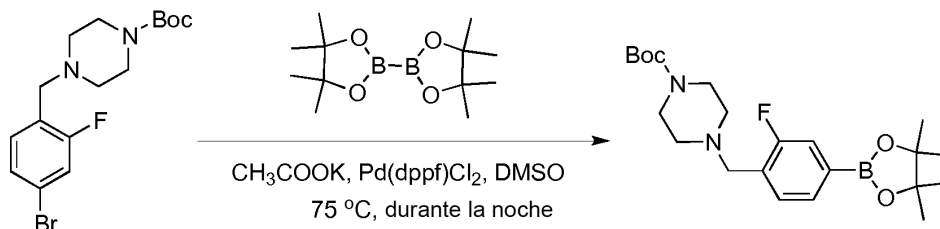


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 117, etapas 1-4, usando ácido (3-metilpiridin-4-il)borónico: RMN de ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,51-8,55 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 14,4$ Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 6H), 2,63 (a, 4H), 2,32 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 139: 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ac)



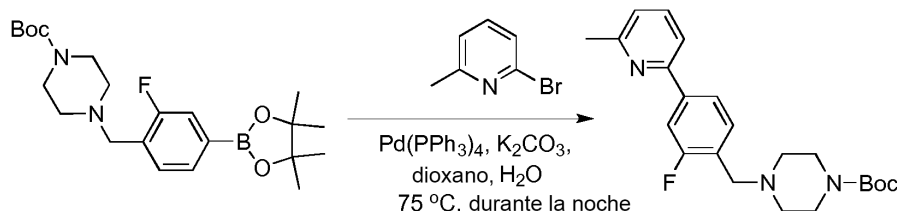
Etapas 1: Preparación de 4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[[4-bromo-2-fluorofenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 5,36 mmol, 1,00 equiv., ejemplo 117, etapa 1), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,50 g, 5,91 mmol, 1,10 equiv.), acetato de potasio (1,05 g, 10,7 mmol, 2,00 equiv.), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,197 g, 0,270 mmol, 0,05 equiv.) y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75 °C. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (30 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3

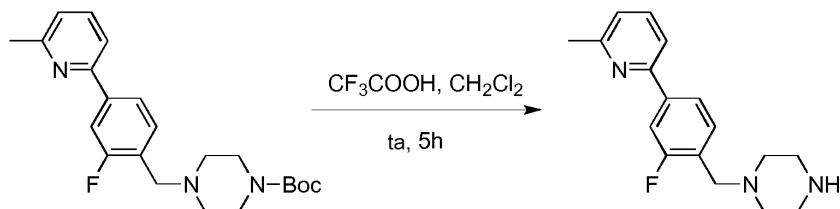
x 30 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para producir 1,50 g (67% de rendimiento) de 4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite verdoso. LCMS (ESI, m/z): 421 [M+H]⁺

Etapa 2: Preparación de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



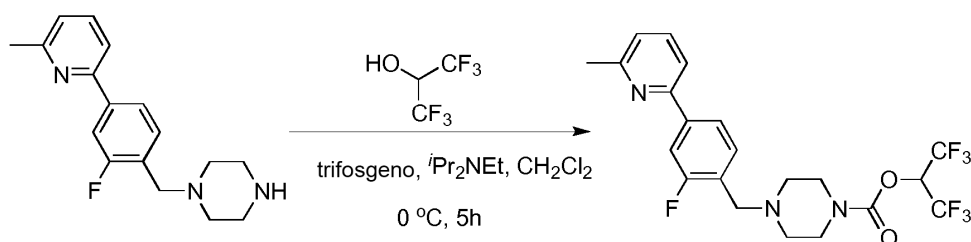
Un matraz de fondo redondo de 25 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y se cargó con 4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 3,57 mmol, 1,00 equiv.), 2-bromo-6-metilpiridina (0,916 g, 5,32 mmol, 1,49 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,413 g, 0,360 mmol, 0,10 equiv.), carbonato de potasio (1,50 g, 10,8 mmol, 3,04 equiv.), dioxano (15 ml) y agua (3 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75 °C. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para producir 1,10 g (80% de rendimiento) de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 386 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 1-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazina



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se cargó con 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 2,85 mmol, 1,00 equiv.) y diclorometano (12 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,700 g (86% de rendimiento) de 1-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 286 [M+H]⁺.

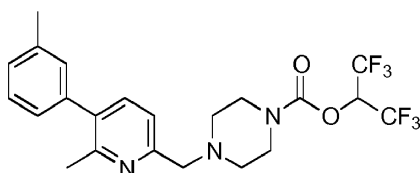
Etapa 4: Preparación de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ac)



Un matraz de fondo redondo de 25 ml se purgó y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y después se

cargó con trifosgeno (55,0 mg, 0,190 mmol, 0,35 equiv.), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (133 mg, 0,790 mmol, 1,51 equiv.) y diclorometano (3 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (204 mg, 1,58 mmol, 3,00 equiv.) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió gota a gota 1-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazina (150 mg, 0,530 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. El avance de la reacción se controló mediante LC-MS. Después la reacción se extinguió mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión. El producto bruto (320 mg) se purificó mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: CH₃CN al 30%/fase A al 70%, que aumenta hasta CH₃CN al 70% a lo largo de 10 min, después hasta CH₃CN al 100% a lo largo de 0,1 min, se mantiene a CH₃CN al 100% durante 1,9 min, después se reduce hasta CH₃CN al 30% a lo largo de 0,1 min, y se mantiene a 30% durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-Bridge Prep C₁₈, 19x150 mm 5 µm; Fase móvil: Fase A: NH₄HCO₃ acuoso (al 0,05%); Fase B: CH₃CN; Detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 102 mg (40% de rendimiento) de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,73-7,76 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (a, 4H). LCMS (ESI, m/z): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 140: 4-[[6-metil-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ad)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del ejemplo 131, etapas 3-5, usando ácido (3-metilfenil)borónico. RMN de ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,62 (a, 4H), 2,58-2,60 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). LCMS: (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

Los compuestos se ensayan para evaluar su actividad MAGL y serina hidrolasa usando los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Determinación del perfil de proteínas basado en la actividad competitiva in vitro.

Se preincubaron proteomas (fracción de membrana de cerebro de ratón o lisados celulares) (50 µl, 1,0 mg/ml de concentración de proteínas totales) con concentraciones variables de inhibidores a 37 °C. Después de 30 min, se añadió FP-Rh (1,0 µl, 50 µM en DMSO) y la mezcla se incubó durante 30 min más a 37 °C. Las reacciones se extinguieron con tampón de carga de SDS (50 µl - 4X) y se ejecutaron en una SDS-PAGE. Después de la formación de imágenes en el gel, se determinó la actividad serina hidrolasa midiendo la intensidad fluorescente de las bandas de gel que corresponden a MAGL, ABHD6 y FAAH usando el programa informático ImageJ 1.43u.

Preparación de proteomas de cerebro de ratón a partir de ratones tratados con inhibidores

Se administraron inhibidores a C57Bl/6J de tipo salvaje mediante sonda oral en un vehículo de polietilenglicol. Cada animal se sacrificó 4 h después de la administración y se prepararon y analizaron los proteomas de cerebro según métodos previamente establecidos (véase, Niphakis, M. J., et al. (2011,) ACS Chem. Neurosci.; y Long, J. Z., et al., Nat. Chem. Biol., 5:37-44).

Expresión recombinante de MAGL humana en células HEK293T

Se expresó hMAGL en células HEK293T según método previamente publicados (véase, Niphakis, Long, y Blankman, J. L., et al. (2007), Chem. Biol., 14:1347-1356). Se diluyeron lisados celulares con proteomas simulados para usarse en experimentos de ABPP competitivos.

Los compuestos mostraron actividad en los ensayos de este ejemplo, según se indica en las siguientes tablas (tabla 6, 7, y 8). El compuesto A es 4-(dibenzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo.

Tabla 6

	Ratón (valor de CI50, nM)	MAGL de cerebro de	MAGL humana
--	---------------------------	--------------------	-------------

ES 2 793 148 T3

Compuesto	MAGL	FAAH	ABHD6	ratón (% de inhibición a 20 mg/kg, p.o.)	(valor de CI50, nM)
A	***	4700	**	>95	***
[1a]	***	>10.000	*	>95	***
[1b]	***	>10.000	**	13	-
[1c]	***	>10.000	*	>95	***
[1d]	***	>10.000	**	-	***
[2a]	***	>10.000	*	>95	***
[2b]	***	>10.000	*	>95	***
[2c]	**	>10.000	*	94	***
[2d]	***	>10.000	**	>95	***
[2e]	***	>10.000	**	-	***
[2f]	***	>10.000	*	-	***
[2g]	*	>10.000	*	-	-
2i	*	>6,000	**	-	-
2j	**	>10.000	*	-	-
2l	***	>10.000	**	-	-
[3a]	***	>10.000	***	>95	***
[3b]	**	>10.000	*	-	***
[3c]	*	>10.000	*	-	*
[3d]	*	>10.000	*	-	-
[3e]	*	>10.000	**	-	**
[3f]	**	>10.000	**	-	-
[3g]	**	>10.000	***	93	***
[3h]	*	>10.000	*	-	***
[3i]	**	>10.000	*	-	**
[3j]	**	>10.000	**	-	***
[4a]	**	> 10,000	**	-	**

[4b]	***	>10.000	**	-	***
[4c]	***	>10.000	*	>95	***
[4d]	**	>10.000	*	-	**
[4e]	*	>10.000	*	-	*
[4f]	*	>10.000	*	-	*
[4g]	**	>10.000	**	-	**
[4h]	***	>10.000	*	-	*
[4i]	**	>10.000	*	-	**
[6h]	**	>10.000	**	-	-
[6i]	*	>10.000	*	-	-
[6j]	**	>10.000	***	>95	-
[7k]	*	>10.000	*	-	-
9b	***	>10.000	**	>95	-
*** es menor que 100 nM; ** está entre 1000 y 100 nM; * es mayor que 1000 nM; [] indica un compuesto de referencia					

Tabla 7

Compuesto	Ratón (valor de CI50, nM)			MAGL de cerebro de ratón (% de inhibición a 5 mg/kg, p.o.)	MAGL de cerebro de ratón (DE50, mg/kg, p.o.)	MAGL humana (valor de CI50, nM)
	MAGL	FAAH	ABHD6			
9a	**	>10.000	**	-	-	-
9c	***	>10.000	*	100	-	-
9d	***	>10.000	*	-	###	-
9e	**	>5.000	**	-	-	-
9f	**	>10.000	**	-	-	-
9g	**	>10.000	*	-	-	-
9h	**	>10.000	**	-	-	-
9n	***	>10.000	*	75	-	-
9o	***	-	-	-	-	-

ES 2 793 148 T3

9p	***	-	-	-	-	-
9q	**	-	-	-	-	-
9r	***	-	-	-	-	-
9s	***	>6.250	**	-	###	***
9t	***	>6.250	*	-	#	-
9u	**	>6.250	*	-	-	-
9v	***	>6.250	**	-	-	-
9w	***	>1.250	*	-	-	-
9x	***	>250	-	-	-	-
9y	***	>250	-	-	-	-
9z	***	>10.000	*	-	###	***
9aa	**	>10.000	**	-	-	-
9ab	**	>10.000	*	-	-	-
9ad	***	>10.000	*	-	###	-
9ae	**	>10.000	**	-	-	-
9af	**	>10.000	*	-	###	-
9ag	***	>10.000	*	-	###	-
9ah	***	>10.000	***	-	-	-
9ai	***	>10.000	**	-	-	-
9ap	**	>10.000	*	-	-	-
9aq	***	>10.000	*	100	-	-
9ar	***	>10.000	*	75	-	-
9as	**	>10.000	*	-	-	-
9au	*	>10.000	*	-	-	-
9av	***	>10.000	*	75	-	-
9aw	**	>10.000	*	-	-	-
9ax	***	>10.000	*	75	-	-

9ay	***	>10.000	*	50	-	-
9az	**	>10.000	**	-	-	-
9ba	***	>10.000	*	-	-	-
9bb	***	>10.000	*	-	-	-
9be	**	>10.000	**	-	-	-
9bg	**	>10.000	*	-	-	-
9bh	***	>10.000	**	25	-	-
9bi	***	>10.000	*	50	-	-
9bj	***	>10.000	**	75	-	-
10b	**	-	-	-	-	-
10c	***	>6.250	**	-	-	-
10d	**	>10.000	**	-	-	-
10e	***	>10.000	***	-	-	-
10f	**	-	-	-	-	-
10g	***	>10.000	**	75	-	-
10h	**	>10.000	**	-	-	-
10i	***	>10.000	**	75	-	-
11f	*	-	-	-	-	-
11j	***	>10.000	*	-	-	-
11p	***	>10.000	*	-	-	-
11q	**	>10.000	*	-	-	-
11x	**	>10.000	*	-	-	-
11y	***	>10.000	*	75	-	-
*** es menor que 100 nM; ** está entre 1000 y 100 nM; * es mayor que 1000 nM; ### es menor que 4 mg/kg; ## está entre 4 y 8 mg/kg; # es mayor que 8 mg/kg						

Tabla 8

Compuesto	% de inhibición a 1 uM
-----------	------------------------

	MAGL	FAAH	ABHD6
2h	**	*	**
2k	**	*	**
9i	**	*	**
9j	**	*	**
9k	*	*	*
9l	*	*	*
9m	**	*	**
9ac	*	*	**
9aj	**	*	**
9ak	***	*	**
9al	**	*	**
9am	*	*	*
9n	**	*	**
9o	*	*	*
9at	**	*	*
9bc	**	*	*
9bd	**	*	**
9bf	**	*	*
10a	***	*	**
11a	**	*	**
11b	***	*	**
11c	**	*	**
11d	***	*	**
11e	***	*	**
11g	***	*	***
11h	**	*	*

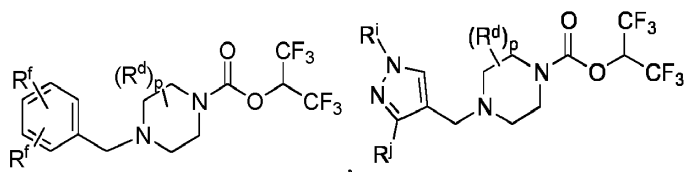
11i	**	*	**
11k	***	*	**
11l	***	*	***
11m	**	*	**
11n	***	*	***
11o	***	*	**
11r	**	*	*
11s	**	*	**
11t	***	*	**
11u	**	*	**
11v	***	*	***
11w	***	*	**
11z	**	*	**
11aa	***	*	**
11ab	***	*	**
11ac	***	*	**
11ad	***	*	**
*** es >75%; ** está entre 25 y 75%; * es <25%			

Equivalentes

Aunque se han analizado casos específicos de la descripción, la anterior memoria descriptiva es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica tras el análisis de esta memoria descriptiva. El alcance total de la descripción debe determinarse remitiéndose a las reivindicaciones y la memoria descriptiva. A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos indicados en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener mediante la presente invención.

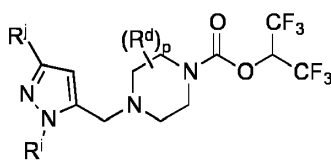
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por:



5

y



;

en las que:

10 p es 0, 1 o 2;

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

15 R^f se selecciona independientemente cada vez que aparece de H, $R^a R^b N-$, $R^a R^b N-C(O)-$, fenoxi, halógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), en las que R^a u R^b , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico o espirociclo de 9-10 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, o N; en las que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o el anillo heterocíclico bicíclico o espirociclo de 9-10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, $-NH_2$, $-S(O)_w$ -(alquilo C_{1-6}) (en las que w es 0, 1 o 2), y $NH-C(O)$ -(alquilo C_{1-6});

20

R^i y R^j pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: H, CH_3 , alquilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados independientemente de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados independientemente de R^c), y cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados independientemente de R^c);

25 en las definiciones de R^d y R^c , R^a y R^b tienen los siguientes significados:

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

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

35 R^c se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano, o hidroxilo), alqueno C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), alquino C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), $R^a R^b N-$, $R^a R^b N-SO_2-$, $R^a R^b N-C(O)-$, $R^a-C(O)-NR^a-$, $R^a-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en las que w es 0, 1 o 2), o $R^a-S(O)_w-$ (en las que w es 0, 1 o 2);

40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que un R_i es un anillo heterocíclico seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y pirazol.

3.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 5 4-(bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 10 4-(2-cloro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-cloro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- (2*S*)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 15 (2*S*)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- (2*R*)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- (2*R*)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 20 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 25 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-metoxi-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-metil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 30 4-(4-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 35 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[3-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;

- 4-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 5 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- (2*S*)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- (2*R*)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 10 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 15 4-((3-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-isopropil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-cloro-2-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-cloro-2-(1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 20 4-(2-(azetidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 25 4-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-(azetidin-1-carbonil)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-cloro-2-(5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*))bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 30 4-(4-cloro-2-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-(4-cloro-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 35 4-((3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-((1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-((1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;

- 4-((4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[3-(2-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[3-fenil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[3-(2-clorofenil)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 5 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[6-(2-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-metil-6-(3-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[6-(3-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 10 4-((3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 15 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-metil-4-(piridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-metil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-fluoro-4-(3-fluorofenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 20 4-[[2-fluoro-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[(2-metil-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 25 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[5-(3-fluorofenil)-6-metilpiridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-(dimetilcarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[4-fenil-2-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 30 4-[[2-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo; y
- 4-[[6-metil-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo;
- 35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros.
- 4.- Un compuesto, en el que el compuesto es 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5.- Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 6.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento del dolor, el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, el tratamiento de la obesidad o la reducción del tejido adiposo, o el tratamiento o la mejora del síndrome de Down o la enfermedad de Alzheimer.

7.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso como medicamento.