



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 749**

51 Int. Cl.:

C07D 211/16 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03792860 .3**

96 Fecha de presentación : **19.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1546100**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Nuevos compuestos de benzoil piperidina.**

30 Prioridad: **26.08.2002 US 228869**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.09.2011

73 Titular/es: **SK HOLDINGS Co., Ltd.**
99 Seorin-dong
Jongro-ku, Seoul 110-110, KR

72 Inventor/es: **Choi, Yong-Moon;**
Kim, Yong-Kil;
Yoo, Jin-Uk;
Paek, Eun-Ah;
Park, Chun-Eung;
Seo, Sung-Yong;
Chung, Coo-Min y
Heo, Joon

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 364 749 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

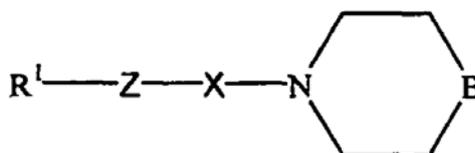
Nuevos compuestos de benzoil piperidina

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona, en general, con compuestos benzoil piperidina racémicos o enriquecidos enantioméricamente y las sales farmacéuticamente útiles de estos, y una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de compuestos benzoil piperidina racémicos o enriquecidos enantioméricamente para tratar las enfermedades del sistema nervioso central. Más particularmente, la presente invención se relaciona con compuestos o-carbamoilo, alcoxi, azol o carbonato de benzoil piperidina racémicos o enriquecidos enantioméricamente y las sales farmacéuticamente útiles de estos, útiles para tratar las enfermedades del sistema nervioso central tales como trastorno de psicosis y de la cognición. También, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de los mismos.

Antecedentes de la invención

WO-A-9525721 revela derivados de piperidina 1,4-disustituídos útiles como medicamentos que actúan en el receptor del glutamato. Estos derivados de piperidina tienen la fórmula



15 en la cual

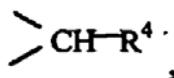
20 R^1 significa fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida, naftaleno sustituido o no sustituido, quinolina sustituida o no sustituida, isoquinolina sustituida o no sustituida, indol sustituido o no sustituido, benzotiofeno sustituido o no sustituido, benzofurano sustituido o no sustituido, tetrahydroquinolina sustituido o no sustituido, tetrahydroisoquinolina sustituida o no sustituida, tetralin sustituido o no sustituido, dihidronaftaleno sustituido o no sustituido, indano sustituido o no sustituido, indanona sustituida o no sustituida, tetralona sustituido o no sustituido, cromen-2-ona sustituida o no sustituida, naftoquinona sustituida o no sustituida,

z significa oxígeno, azufre, SO o SO₂,

x significa $-(CH_2)_m-CR^2R^3-(CH_2)_p$ o

25 $-(CH_2)_m-CHR^2-(CH_2)_g-CHR^3-(CH_2)_p-$,

B significa

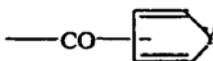


y

m, p, g cada uno significa 0, 1, 2 o 3,

30 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcanoiloxi C₁₋₆,

R^4 significa cadena lineal o ramificada, alquilo C₁₋₆,



35 o un radical fenilo, bencilo, benzoil, α -hidroxil-bencilo, piridinilo o naftoilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, -CF₃ o -O-CF₃, por lo cual el sustituyente puede ser igual o diferente en uno a tres lugares, y

Y significa oxígeno, azufre o -NH-,

así como sus sales e isómeros fisiológicamente compatibles.

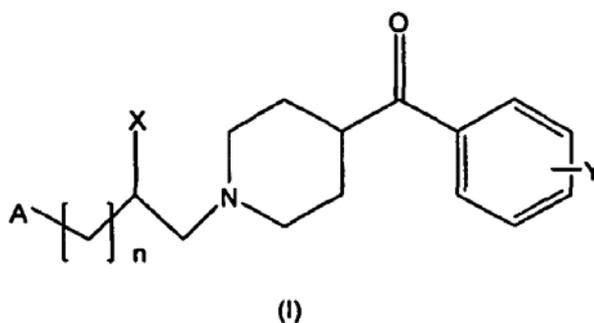
Muchos reportes han revelado que los compuestos benzoil piperidina se utilizan efectivamente para controlar varios trastornos del sistema nervioso central (SNC), especialmente como antipsicóticos y analgésicos.

- 5 1-[n-(2-alkil-10H-fenotiazin-10-il)alquilo]-4-benzoilpiperidinas fueron reveladas en US Patent No. 4,812,456 y 6,7-dihidro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-4(5H)-onas y -ols fueron reveladas en US Patent No. 5,114,936. Se encontró que estos compuestos son muy efectivos como medicinas terapéuticas para manejar enfermedades del SNC, tales como antipsicóticos y analgésicos.

La investigación activa y los esfuerzos de desarrollo han sido continuos para ser dirigidos a la aplicación de compuestos benzoil piperidina para el tratamiento de trastornos del SNC.

Resumen de la invención

- 10 Un objeto principal de la presente invención es proporcionar los compuestos benzoil piperidina racémicos o enriquecidos enantioméricamente, representados por la siguiente fórmula estructural (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos:



en donde

- 15 n es un número entero de 0 a 2; y

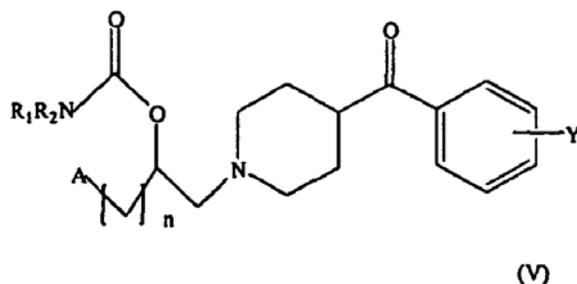
A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo y fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

- 20 X se selecciona del grupo que consiste de O-carbamoilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, imidazol, triazol, tetrazol y carbonato; e

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

- 25 Más específicamente, los presentes compuestos benzoil piperidina representados por la fórmula (I) anterior comprende los compuestos racémicos o enriquecidos enantioméricamente, representados por la siguiente fórmula estructural (V), (VIII), (XIV), y (XVI):



en donde

- 30 n es 0; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

5 o

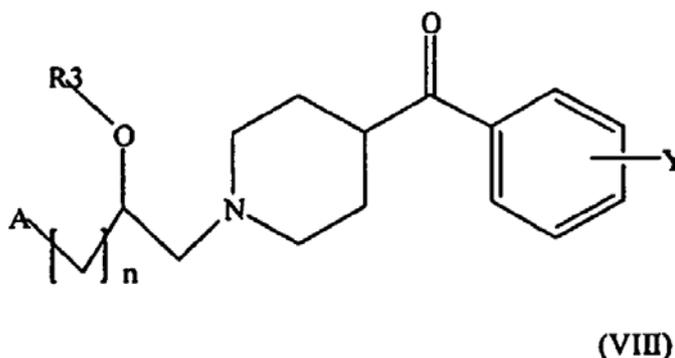
n es un número entero de 1 a 2; y

10 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes el uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metoxi, bencilo y los compuestos cíclicos alifáticos de 5 a 7-miembros,

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos:



en donde

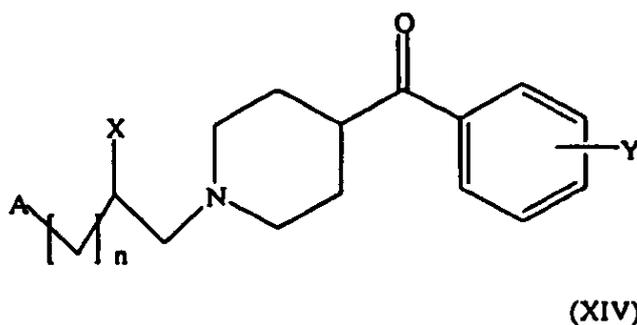
n es un número entero de 0 a 2; y

20 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo, fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

25 R3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cíclico alifático de 5 a 7 átomos de carbono y bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos:



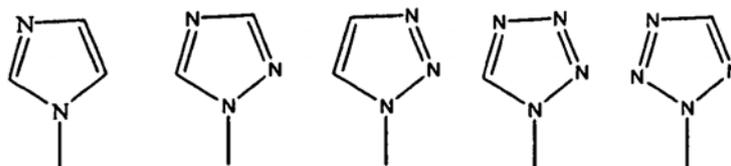
en donde

n es un número entero de 0 a 2;

5 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

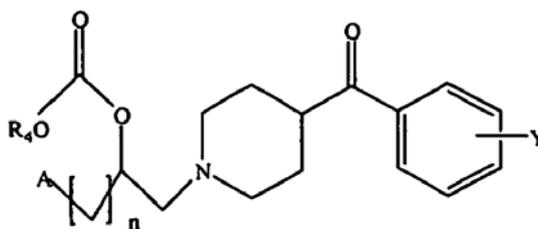
Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

X es un grupo imidazol, triazol, o tetrazol que tiene la siguiente fórmula (XII)



(XII)

10 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos:



(XVI)

en donde

n es 0; y

15 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano y trifluorometilo;

o

n es un número entero de 1 a 2; y

20 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano y trifluorometilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

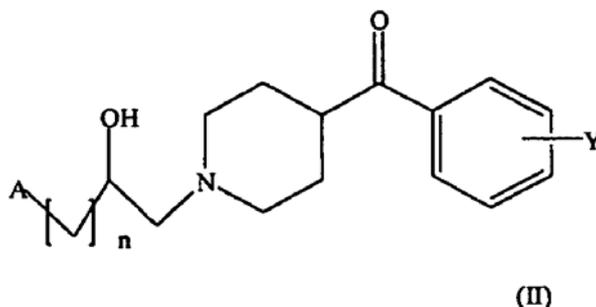
25 R4 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo y bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

30 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de compuestos benzoil piperidina racémicos o enriquecidos enantioméricamente representados por la anterior fórmula estructural (I), en particular, los compuestos representados por la anterior fórmula estructural (V), (VIII), (XIV) y (XVI), para tratar trastornos del sistema nervioso central tales como trastorno de psicosis y de la cognición.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

De acuerdo con la presente invención, el compuesto representado por la fórmula estructural I y las sales farmacéuticamente aceptables de este, se pueden preparar mediante las siguientes etapas iniciales a partir de compuestos de alcohol amino representados por la siguiente fórmula general estructural (II):



5

en donde:

n es un número entero de 0 a 2; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo y fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo; e

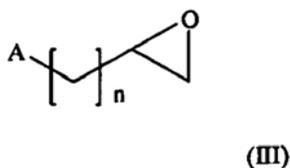
10

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono.

El método para preparar los compuestos de alcohol amino, representados por la fórmula general estructural (II) se describe a continuación en detalle.

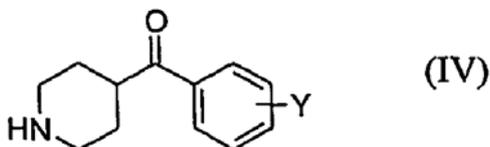
15

El epóxido de reacción representado por la siguiente fórmula estructural (III):



en donde n y A son los mismos como se definen anteriormente;

con benzoil piperidina representada por la siguiente fórmula estructural (IV):



20

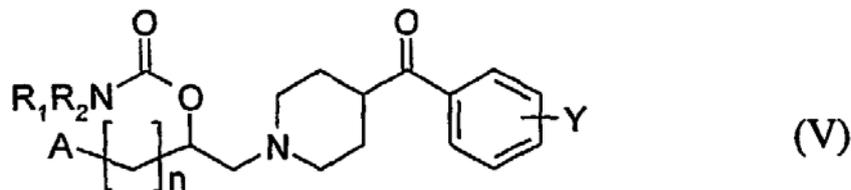
en donde Y es el mismo como se definió anteriormente;

para sintetizar los compuestos de alcohol amino representados por la fórmula estructural (II).

Cabe señalar que la estereoquímica del producto (I, II, V, VIII, XIV y XVI) depende únicamente de que el material inicial (III); un material inicial (III) con un (S)-enantiómero produce solamente un producto con (S)-enantiómero y un material inicial (III) con un (R)-enantiómero produce solamente un producto con (R)-enantiómero.

25

El método para preparar los compuestos benzoil piperidina O-carbamoilo, representados por la siguiente fórmula general estructural (V) se describen a continuación en detalle.



en donde

n es 0; y

5 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

o

n es un número entero de 1 a 2; y

10 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

15 Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes el uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metoxi, bencilo y compuestos cíclicos alifáticos de 5 a 7-miembros.

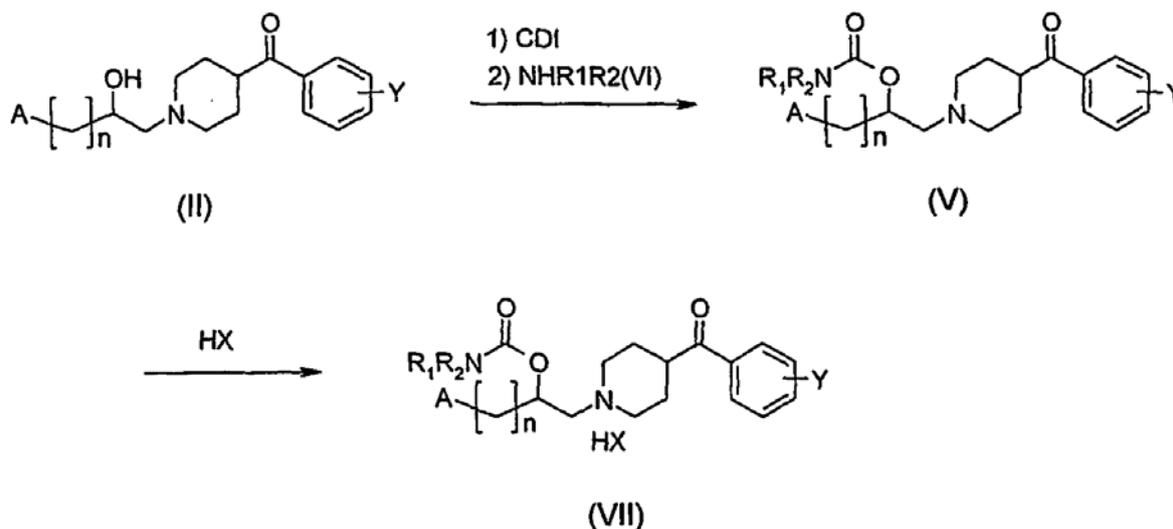
20 Los compuestos benzoil piperidina O-carbamoilo, representados por la fórmula general estructural (V) se preparan por la reacción del alcohol amino representado por la fórmula general estructural (II) con 1,1'-carbonildiimidazol y luego con la base amina representada por la siguiente fórmula general estructural (VI);

R₁R₂NH (VI)

en donde R1 y R2 son las mismas como se definen anteriormente.

Este procedimiento se resume en la forma prevista en el Esquema de Reacción I, a continuación.

Esquema de Reacción I

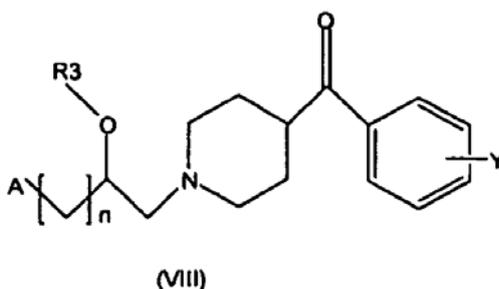


25

Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el Esquema de Reacción I, son de la siguiente manera. Para la conversión de los compuestos (II) al compuesto (V), la concentración del material inicial (II) es aproximadamente 0.005 a 0.1 moles con 1,1'-carbonildiimidazol que oscilan de aproximadamente 2.0 a 3.0 equivalentes. Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de 10 a 30°C. Sin la purificación, el intermedio resultante se trata con 1 a 1,000 equivalentes de base de amina representada por la fórmula general (VI) a una temperatura de 10 a 30 ° C, para proporcionar el compuesto de la fórmula general (V). Para esta carbamoylación, un solvente etéreo tal como dietil éter y tetrahidrofurano, un solvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, o la mezcla de estos puede ser utilizado.

En el Esquema de Reacción I, HX representa un ácido capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico. Ejemplos específicos del ácido anhidro utilizado para la preparación del compuesto (VII) a partir del compuesto (V) incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroximetanosulfónico y ácido hidroxietanosulfónico y similares. Los ácidos adicionales pueden referirse a "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66(1): 1-19. Esta preparación se realiza en un medio de reacción que puede ser ejemplificado por un solvente etéreo tal como tetrahidrofurano, un solvente alcohólico tal como metanol, un solvente éster tal como acetato de etilo, un solvente hidrocarburo halogenado, y las mezclas de estos. Un solvente etéreo se recomienda como una solución de adición, incluyendo etil éter, propil éter, isopropil éter, butil éter, isobutil éter. La concentración del compuesto (V) es en el orden de aproximadamente 0.01 a 5 moles.

El método para preparar los compuestos benzoil piperidina alcoxi representados por la siguiente fórmula general estructural (VIII), se describen a continuación en detalle.



en donde

n es un número entero de 0 a 2; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo, fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

R3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, del compuesto cíclico alifático de 5 a 7 átomos de carbono, y bencilo.

Los compuestos benzoil piperidina alcoxi, representados por la fórmula general estructural (VIII), se preparan mediante la reacción del alcohol amino representado por la fórmula general estructural (II) con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina y a continuación con un alcohol representado por la siguiente fórmula general estructural (IX);

R3OH (IX)

en donde R3 es el mismo como se definió anteriormente.

El método alternativo para la conversión de los compuestos de alcohol amino (II) a los compuestos benzoil piperidina alcoxi de la fórmula general estructural (VIII) en la cual A es fenoxi, es hacer reaccionar el alcohol amino representado por la fórmula estructural general (II) con hidruro de sodio y a continuación con haluro de alquilo representado por la siguiente fórmula general estructural (X) para producir los compuestos benzoil piperidina alcoxi representados por la fórmula general estructural (VIII);

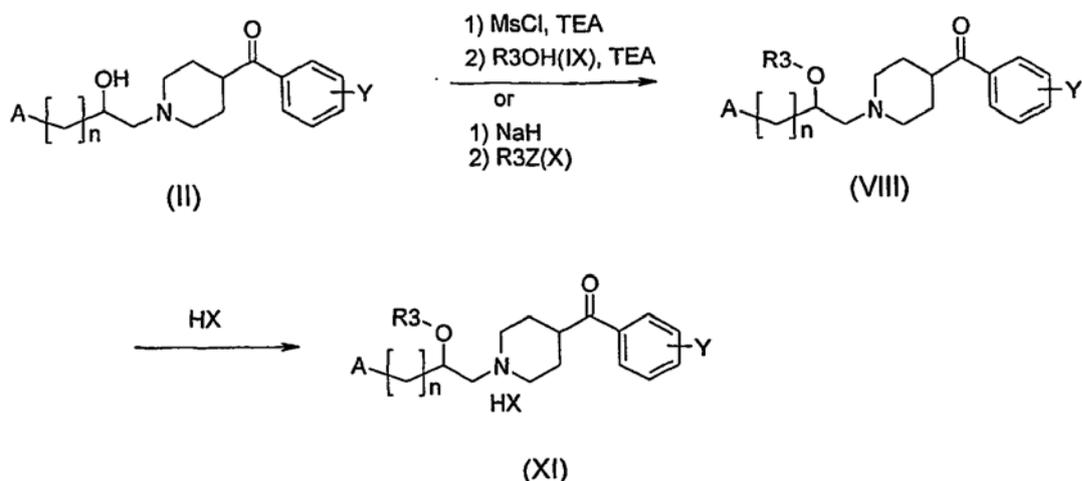
R3Z (X)

en donde Z es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden obtener mediante el tratamiento de los compuestos benzoil piperidina alcoxi (VIII) con un ácido anhidro en una solución sin una purificación adicional.

Este procedimiento se resume en la forma prevista en el Esquema de Reacción II, a continuación.

5 Esquema de Reacción II

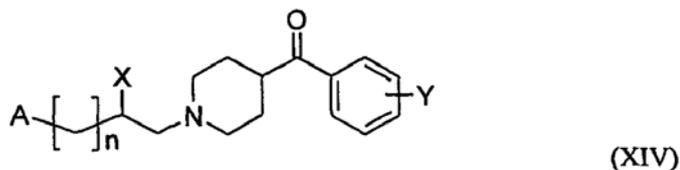


Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el Esquema de Reacción II, son de la siguiente manera. Para la conversión de los compuestos (II) con el compuesto (VIII), la concentración del material inicial (II) es aproximadamente 0.005 a 0.1 moles con cloruro de metanosulfonilo que oscilan de aproximadamente 3.0 a 4.0 equivalentes y trietilamina que oscilan de aproximadamente 3.0 a 4.0 equivalentes. Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 30°C. Sin purificación, el intermedio resultante se trata con 1 a 1,000 equivalentes de alcohol representado por la fórmula general (IX) a una temperatura de 30 a 90 °C, para proporcionar el compuesto de la fórmula general (VIII). Para esta alquilación, un solvente etéreo tal como dietil éter y tetrahidrofurano, un solvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, un solvente alcohol tal como metanol, etanol y propanol, o la mezcla de estos puede ser utilizado.

Para la conversión alternativa del compuesto (II) al compuesto (VIII) en el cual A es fenoxi, la concentración del material inicial (II) es aproximadamente 0.01 a 0.1 moles con hidruro de sodio que oscila de aproximadamente 1.0 a 2.0 equivalentes. La mezcla se trata con 1.0 a 2.0 equivalentes de haluro de alquilo representado por la fórmula general (X). Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 20°C. Para esta alquilación, un solvente etéreo tal como dietil éter y tetrahidrofurano, un solvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, o la mezcla de estos puede ser utilizado.

En el Esquema de Reacción II, HX representa un ácido capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico.

El método para preparar los compuestos benzoil piperidina azol, representados por la fórmula general estructural (XIV) en la cual X es un grupo imidazol, triazol o tetrazol que tiene la siguiente fórmula general estructural (XII), será descrito a continuación en detalle.



en donde

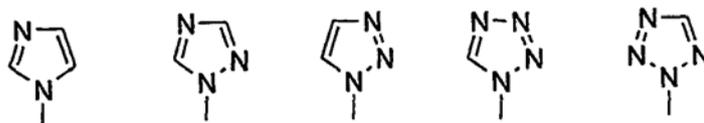
n es un número entero de 0 a 2;

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a

4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

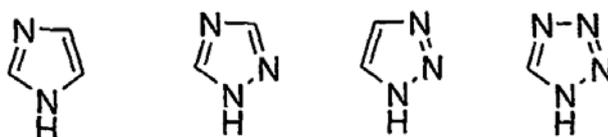
Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

- 5 X es un grupo imidazol, triazol, o tetrazol que tiene la siguiente fórmula (XII):



(XII)

- 10 Los compuestos benzoil piperidina azol representados por la fórmula general estructural (XIV) en la cual X es un grupo imidazol, triazol o tetrazol, que tiene la fórmula general estructural (XII) se prepara por la reacción del alcohol amino representado por la fórmula general estructural (II) con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina y luego con un azol representado por la siguiente fórmula general estructural (XIII):

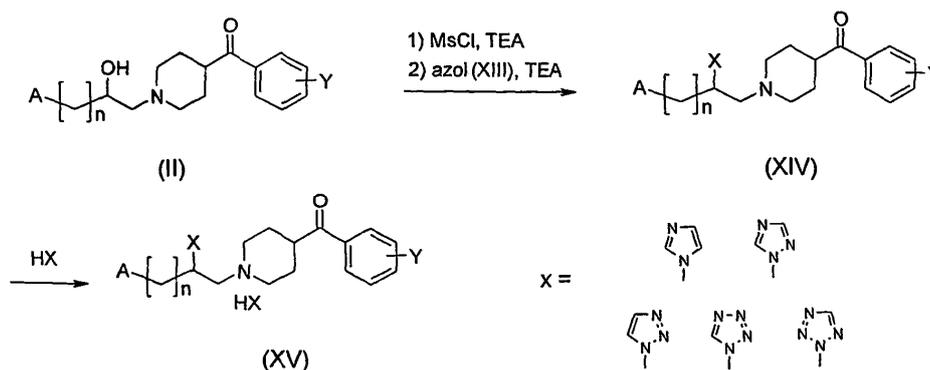


(XIII)

Las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden obtener tratando los compuestos benzoil piperidina azol con un ácido anhídrido en una solución sin una purificación adicional.

Este procedimiento se resume en la forma prevista en el Esquema de Reacción III, a continuación.

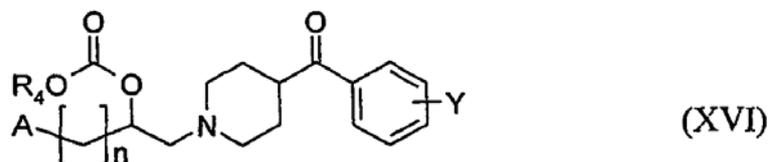
- 15 Esquema de Reacción III



- 20 Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el Esquema de Reacción III, son de la siguiente manera. Para la conversión de los compuestos (II) al compuesto (XIV) en el cual X es un grupo imidazol, triazol o tetrazol que tiene la fórmula estructural general (XII), la concentración del material inicial (II) es aproximadamente 0.005 a 0.1 moles con cloruro de metanosulfonilo que oscilan de aproximadamente 1.0 a 3.0 equivalentes y trietilamina que oscila de aproximadamente 1.0 a 3.0 equivalentes. Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 30°C. Sin purificación, el intermedio resultante se trata con 3 a 4 equivalentes de azol representado por la fórmula general (XIII) a una temperatura de 30 a 90 °C, para proporcionar el compuesto de la fórmula general (XV).
25 Para esta reacción, un solvente etéreo tal como dietil éter y tetrahidrofurano, un solvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, o la mezcla de estos puede ser utilizado.

En el Esquema de Reacción III, HX representa un ácido capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico.

El método para preparar los compuestos benzoil piperidina carbonato, representados por la siguiente fórmula estructural general (XVI), se describe a continuación en detalle.



en donde

5 n es 0; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano y trifluorometilo;

o

10 n es un número entero de 1 a 2; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano y trifluorometilo;

15 Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

R4 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo y bencilo.

20 Los compuestos benzoil piperidina carbonato representados por la fórmula general estructural (XVI) se preparan, mediante la reacción del alcohol amino, representado por la fórmula general estructural (II) con 1,1'-carbonildiimidazol y a continuación con el alcohol representado por la siguiente fórmula general estructural (XVII):

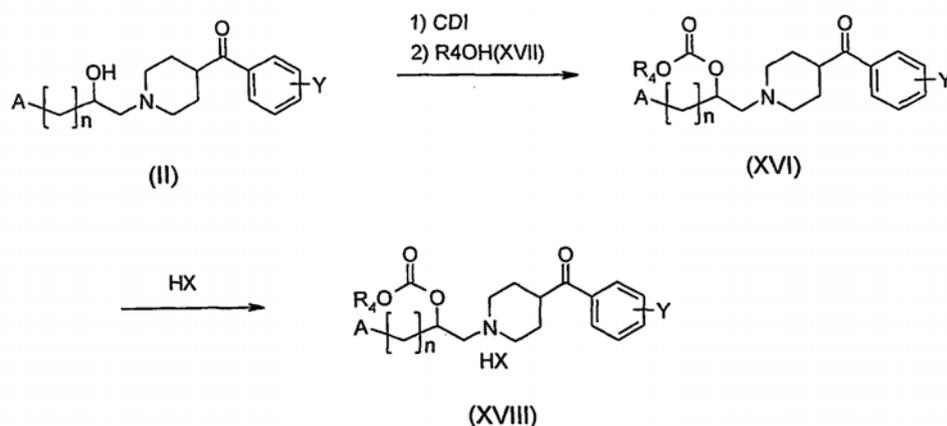
R4OH (XVII)

en donde R4 es el mismo como se definió anteriormente.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden obtener mediante el tratamiento de los compuestos benzoil piperidina carbonato con un ácido anhídrico en una solución, sin una purificación adicional.

Este procedimiento se resume en la forma prevista en el Esquema de Reacción IV, a continuación.

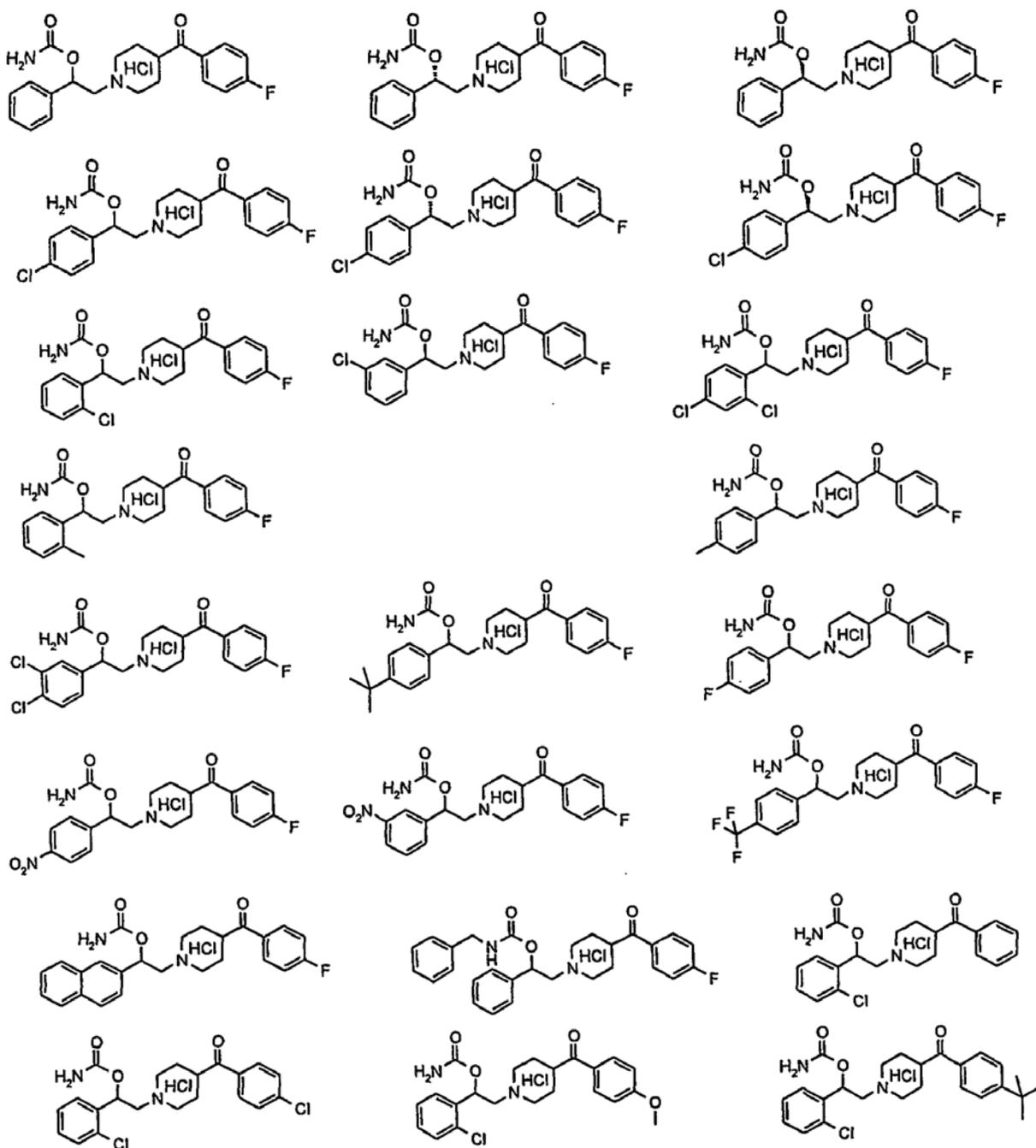
Esquema de Reacción IV

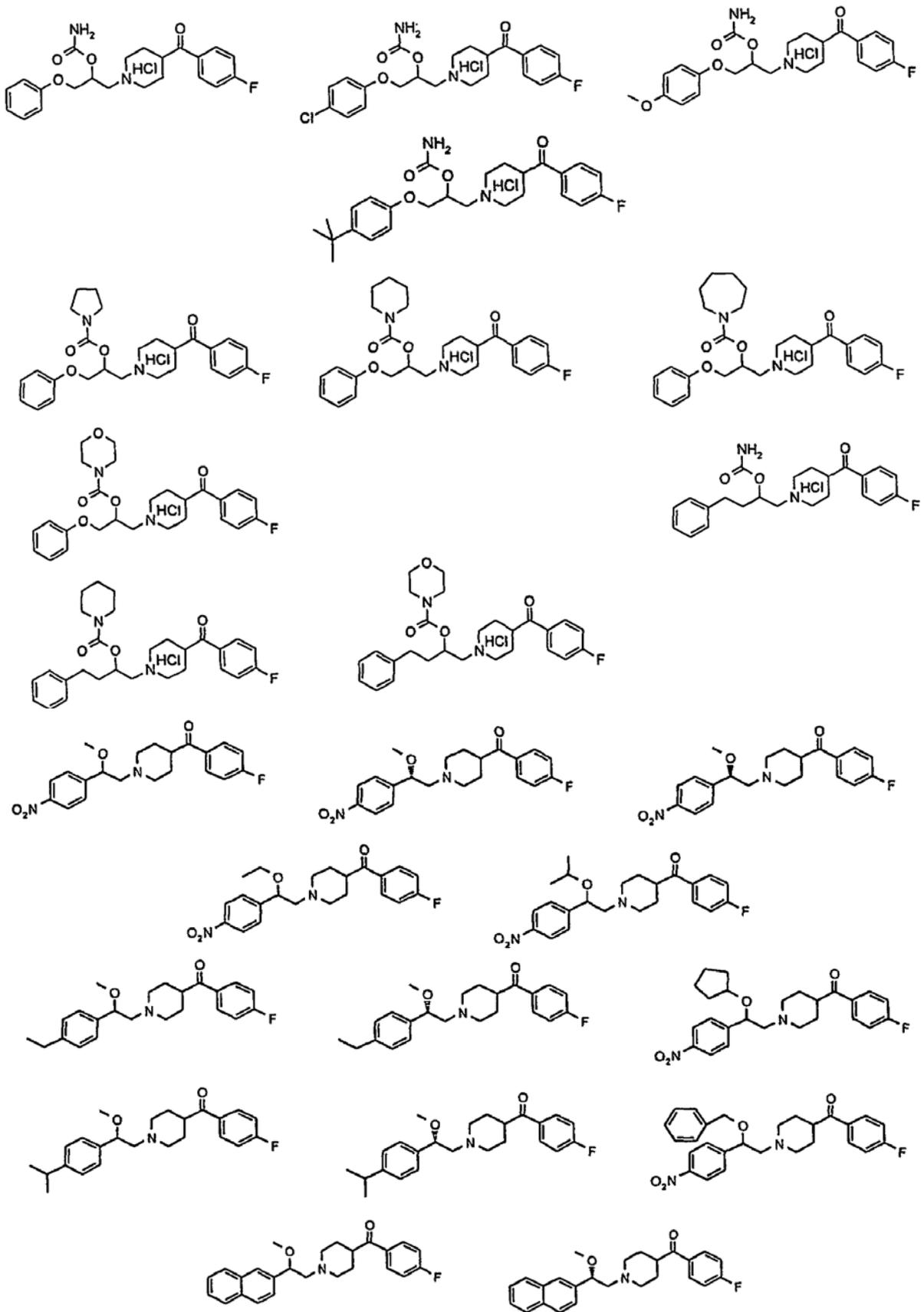


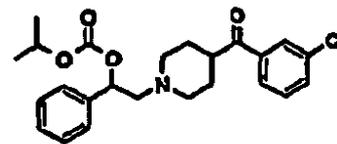
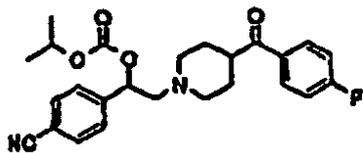
Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el Esquema de Reacción IV, son de la siguiente manera. Para la conversión de los compuestos (II) al compuesto (XVI), la concentración del material inicial (II) es aproximadamente 0.005 a 0.1 moles con 1,1'-carbonildiimidazol que oscila de aproximadamente 2.0 a 3.0 equivalentes. Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de 10 a 30°C. Sin purificación, el intermedio resultante se trata con 1 a 1,000 equivalentes del alcohol representado por la fórmula general (XVII) a una temperatura de 10 a 30 °C, para proporcionar el compuesto de la fórmula general (XVI). Para esta carbonilación, un solvente etéreo tal como dietil éter y tetrahidrofurano, un solvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, o la mezcla de estos puede ser utilizado.

5 En el Esquema de Reacción IV, HX representa un ácido capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico.

10 Ejemplos representativos de los compuestos (I), (V), (VIII), (XIV) y (XVI) a partir del esquema I, II, III y IV incluyen las siguientes estructuras:







Los compuestos de la invención tienen uso en el tratamiento de trastornos de psicosis y de la cognición en un mamífero.

5 Tal tratamiento comprende la administración de la composición del compuesto de fórmula estructural (I), (V), (VIII), (XIV) y (XVI) a un mamífero con necesidad de terapia de psicosis y de la cognición.

10 Esta actividad fue examinada a través de la prueba de comportamiento anti-escalada, i.e. la prueba para suprimir el comportamiento de escalada inducida por la apomorfina en ratones. Una cantidad designada del compuesto de prueba fue administrada vía intraperitoneal u oral a varios grupos de ratones machos cepa ICR CD (peso corporal, 20 a 25g; un grupo, 6 ratones), y cada uno de los animales fue colocado en una jaula de columna individual de 12cm de diámetro y 14cm de altura que tiene polos metálicos (cada polo, 2mm de diámetro) instalado verticalmente y dispuesto a lo largo de la periferia con un intervalo de 1 cm.

Los compuestos que se probarán para actividad antipsicótica se inyectaron vía intraperitoneal o se suministraron vía oral a varios intervalos de tiempo, por ejemplo 30 minutos, 60 minutos, etc., antes del desafío con apomorfina a una dosis seleccionada de 0.1-60mg/kg.

15 Para la evaluación de la escalada, 3 lecturas se toman a 10, 20 y 30 minutos después de la administración de la apomorfina de acuerdo con la siguiente escala:

Puntuación	Evaluación
0	Todas las patas estaban en el suelo
1	Una pata agarrada al polo de la jaula
2	Dos patas agarradas al polo de la jaula
3	Tres patas agarradas al polo de la jaula
4	Las cuatro patas agarradas al polo de la jaula

Los ratones que escalan consistentemente antes de la inyección de apomorfina serán descartados.

20 Con la escalada de apomorfina desarrollada completamente, los animales se aferran a las paredes de la jaula, más bien estáticos, durante largos periodos de tiempo. Por lo contrario, la escalada debido a la estimulación motor, por lo general, solo dura unos pocos segundos.

25 Las puntuaciones de escalada se sumaron de forma individual (puntuación máxima: 12 por ratón de 3 lecturas) y la puntuación total del grupo control (vehículo vía intraperitoneal-apomorfina vía subcutánea) se ajusta a 100%. Los valores de ED₅₀ con límites de confianza del 95%, calculados mediante un análisis de regresión lineal, de algunos de los compuestos de la presente invención, así como un agente antipsicótico estándar se presentan en la Tabla I.

Tabla 1

Ensayo de Escalada en Ratones		
COMPUESTO	ED ₅₀ mg/kg	
	i.p.	p.o.
ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster	4.8	9.7
ácido (S)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster	0.96	4.3
ácido (R)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster	17.8	46.2
ácido carbámico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster	0.56	0.94
ácido carbámico 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster	0.32	0.48
ácido carbámico bencilo 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster	2.2	7.1
ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(3-nitro-fenil)-etil éster	2.6	-
ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometilo-fenil)-etil éster	1.8	-
ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster	2.0	8.5

(continuación)

Ensayo de Escalada en Ratonos		
COMPUESTO	ED ₅₀ mg/kg	
ácido carbámico azepano-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxietil éster	1.5	-
(4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona	5.9	51.2
(S)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona	4.5	16.9
(R)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona	24.2	-
(4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona	0.17	0.41
(S)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona	0.13	0.09
{1-[2-(4-etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona	0.87	1.3
(S)-{1-[2-(4-etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona	0.31	1.2
{1-[2-etoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona	4.16	-
(4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-metanona	3.1	4.7
{1-[2-(3,4-dimetil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona	4.5	16.6
ácido de carbónico 1-(4-etil-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster metil éster	2.4	7.6
ácido de carbónico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-isopropil éster isopropil éster	6.2	-
Risperidona (estándar)	0.11	0.29
Clozapina (estándar)	6.3	13.5

- 5 En uso terapéutico como agentes de varios trastornos del SNC tales como trastorno de psicosis y de la cognición, los compuestos de la presente invención, solos o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, se administran a pacientes a una dosificación a partir de 0.7 a 7,000 mg por día. Para un adulto humano normal con un peso corporal de aproximadamente 70kg, la cantidad administrada se traduce en una dosis diaria de 0.01 a 100mg por kg de peso corporal. La dosificación específica empleada, sin embargo, puede variar dependiendo de las necesidades del paciente, la severidad de la condición del paciente y la actividad del compuesto. La determinación de dosificaciones óptimas de una situación particular se debe hacer clínicamente y está dentro del alcance del oficio.
- 10 En el uso de los compuestos de la presente invención para el sistema nervioso central, se prefiere administrar los compuestos vía oral. Dado que los compuestos se absorben bien vía oral, por lo general no será necesario recurrir a la administración parenteral. Para la administración oral, los compuestos que tienen la fórmula general I, preferiblemente se combina con un portador farmacéutico. La relación del portador con el compuesto de fórmula estructural I, no es crítica para expresar los efectos de la medicina en el sistema nervioso central, y puede variar considerablemente dependiendo de si la composición es para rellenar en cápsulas o formar en comprimidos. En los comprimidos, varios portadores farmacéuticos comestibles o la mezcla de estos pueden ser utilizados. Los portadores apropiados, por ejemplo, son una mezcla de lactosa, fosfato de calcio dibásico y/o almidón de maíz. Otros ingredientes farmacéuticamente aceptables además se pueden adicionar, incluyendo lubricantes tales como estearato de magnesio.
- 20 Una mejor compresión de la presente invención se puede obtener a la luz de los siguientes ejemplos, que se publican para ilustrar, pero no se deben interpretar como una limitación de la presente invención.

Ejemplo 1

Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato

- 25 Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (5mmol) y óxido de estireno (5mmol) fue sometida a reflujo en 30ml de isopropanol durante 4h. Esta solución luego fue concentrada en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla luego se lavó con salmuera, la capa orgánica resultante se secó y concentró in vacuo. El producto crudo se disolvió en THF(50ml) y se adicionó con 1,1'-carbonil diimidazol (2 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4h, seguido por la adición de un exceso hidróxido de amonio (10 ml) a 0°C. Después de 30 5h de agitación a temperatura ambiente, se adicionó agua para terminar la reacción. La capa orgánica fue extraída 3 veces con diclorometano, se secó y concentró con vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo:hexano = 1: 2). El ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster resultante se disolvió en THF y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.9(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 2**Ácido (S)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el (S)-óxido de estireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido (S)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.9(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 3**Ácido (R)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el (R)-óxido de estireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido (R)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.9(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 4**Ácido carbámico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 3-cloroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.6(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 7H), 6.85(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 5**Ácido carbámico 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 3,4-dicloroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.7(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.4(m, 3H), 6.9(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 6**Ácido benzil-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando amina bencilo como un reactivo, en lugar del hidróxido de amonio, para proporcionar el ácido bencilo-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster; clorhidrato.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.5(br, 1H), 8.1(m, 3H), 7.3(m, 12H), 6.0(d, 1H), 3.6(m, 9H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 7**Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(3-nitro-fenil)-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 3-nitroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(3-nitrofenil)-etil éster; clorhidrato.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.2(m, 4H), 7.8(m, 2H), 7.4(m, 2H), 6.95(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.6(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 8**Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometilo-fenil)-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 4-trifluorometilestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometilo-fenil)-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.15(m, 2H), 7.8(d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.4(m, 2H), 6.9(br, 2H), 6.15(d, 1H), 3.5(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 9

Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etil éster; clorhidrato

- 5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 4-fluoroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 10.45(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.35(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

10 Ejemplo 10

Ácido carbámico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 4-cloroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

- 15 1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 11

Ácido (S)- carbámico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato

- 20 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido (S) 4-cloroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido (S)-carbámico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 12

Ácido (R)- carbámico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato

- 25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido (R)- 4-cloroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido (R)-carbámico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.8(br, 2H), 6.0(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 13

Ácido carbámico 1-(2-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato

- 30 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2-cloroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 1-(2-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 10.5(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.4(m, 6H), 6.9(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.5(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 14

- 35 **Ácido carbámico 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2,4-dicloroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

- 40 1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 11.2(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.3(m, 3H), 7.1(s, 2H), 6.5(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 15**Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-o-tolil-etil éster**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2-metilestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-o-tolil-etil éster.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.15(m, 5H), 6.1(d, 1H), 4.85(br, 2H), 3.0(m, 4H), 2.5(dd, 1H), 2.4(s, 3H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 16**Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-p-tolil-etil éster**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 4-metilestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-p-tolil-etil éster.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(m, 2H), 7.2(m, 6H), 5.85(dd, 1H), 4.7(br, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.35(s, 3H), 2.25(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 17**Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-nitro-fenil)-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 4-nitroestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-nitrofenil)-etil éster.

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(d, 2H), 7.95(m, 2H), 7.5(d, 2H), 7.1(m, 2H), 5.85(dd, 1H), 4.75(br, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 18**Ácido carbámico 1-(4-ter-butil-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster**

25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 4-ter-butilestireno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 1-(4-ter-butil-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil éster.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(d, 2H), 7.35(m, 4H), 7.15(m, 2H), 5.85(dd, 1H), 4.95(s, 2H), 3.1(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.85(m, 4H)

Ejemplo 19**30 Ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-naftalen-2-il-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2-naftaleno como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-naftalen-2-il-etil éster.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 11.2(br, 1H), 7.95(m, 6H), 7.5(m, 3H), 7.3(m, 2H), 6.6(br, 2H), 5.85(d, 1H), 2.95(m, 2H), 2.8(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 2.5(s, 1H), 2.35(m, 2H), 1.6(m, 4H)

Ejemplo 20**Ácido carbámico 2-(4-benzoil-piperidin-1-il)-1-(2-cloro-fenil)-etil éster; clorhidrato**

40 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2-cloroestireno y 4-benzoilpiperidina como reactivos, en lugar del óxido de estireno y 4-(4-fluorobenzoil)piperidina, para proporcionar el ácido carbámico 2-(4-benzoil-piperidin-1-il)-1-(2-cloro-fenil)-etil éster; clorhidrato. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 11.05(br, 1H), 7.90(m, 2H), 7.45(m, 4H), 7.3(m, 2H), 6.5(br, 2H), 6.25(d, 1H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 21**Ácido carbámico 1-(2-cloro-fenil)-2-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2-cloroestireno y 4-(4-metoxibenzoil) piperidina como reactivos, en lugar del óxido de estireno y 4-(4-fluorobenzoil) piperidina, para proporcionar el ácido carbámico 1-(2-cloro-fenil)-2-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.4(m, 4H), 7.0(m, 2H), 6.85(br, 2H), 6.2(d, 1H), 3.8(s, 3H), 3.4(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 22**Ácido carbámico 2-[4-(4-ter-butil-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-fenil)-etil éster**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2-cloroestireno y 4-(4-ter-butilbenzoil) piperidina como reactivos, en lugar del óxido de estireno y 4-(4-fluorobenzoil) piperidina, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-ter-butilbenzoil)-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-fenil)-etil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.9(d, 2H), 7.45(m, 3H), 7.3(m, 3H), 6.25(dd, 1H), 5.0(s, 2H), 3.2(m, 2H), 2.95(dd, 1H), 2.8(dd, 1H), 2.65(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.35(s, 9H)

Ejemplo 23**Ácido carbámico 2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-fenil)-etil éster; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el óxido 2-cloroestireno y 4-(4-clorobenzoil) piperidina como reactivos, en lugar del óxido de estireno y la 4-(4-fluorobenzoil) piperidina, para proporcionar el ácido carbámico 2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-fenil)-etil éster; clorhidrato.

20 1H-NMR (CD₃OD, 200MHz) δ 8.0(d, 2H), 7.45(m, 6H), 6.4(d, 1H), 5.9(br, 2H), 3.6(m, 7H), 2,15(m, 4H)

Ejemplo 24**Azepano-1- Ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster**

25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 24, se siguió utilizando la hexametilenoinmina como un reactivo, en lugar de hidróxido de amonio, para proporcionar azepano-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.97(dd, 2H), 7.18(m, 4H), 6.86(dd, 2H), 5.2(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.4(m, 4H), 3.2(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.7(d, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.6(m, 8H)

Ejemplo 25**Ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-propil éster**

30 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el 2-fenetil-oxirano como un reactivo, en lugar del óxido de estireno, para proporcionar el ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-propil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.15(m, 7H), 5.17(s, 2H), 4.95(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.55(dd, 1H), 2.4(dd, 1H), 2.16(m, 2H), 1.85(m, 6H)

Ejemplo 26**Piperidina-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-propil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 se siguió, utilizando el 2-fenetil-oxirano y piperidina como reactivos, en lugar del óxido de estireno e hidróxido de amonio, para proporcionar piperidina-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]- 3-fenil-propil éster.

40 1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.15(m, 7H), 4.95(m, 1H), 3.4(s, 4H), 3.15(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.55(dd, 1H), 2.45(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.57(m, 6H)

Ejemplo 27**Ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster; clorhidrato**

Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (5mmol) y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano (5mmol) fue sometida a reflujo en 30ml de isopropanol durante 4h. Esta solución luego fue concentrada en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla luego se lavó con salmuera, la capa orgánica resultante se secó y concentró con vacío para proporcionar un sólido. Esta fue recristalizada en una mezcla de solución de n-hexano y acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco. Este se disolvió en THF (50ml) y se adicionó con 1,1'-carbonil diimidazol (10mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h, seguido por la adición de un exceso de hidróxido de amonio (10ml) a 0°C. Después de 5h de agitación a temperatura ambiente, se adicionó agua para terminar la reacción. La capa orgánica fue extraída 3 veces con diclorometano, se secó y concentró con vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1: 2). El ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster resultante se disolvió en THF y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d6, 200MHz) δ 10.3(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.35(m, 4H), 6.95(m, 3H), 6.85(br, 2H), 5.35(m, 1H), 4.15(m, 2H), 3.5(m, 7H), 2.0(m, 4H)

Ejemplo 28**Ácido carbámico 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 27 se siguió, utilizando el 4-clorofenil glicidil éter como un reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para proporcionar el ácido carbámico 2-(4-cloro-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-etil éster.

1H-NMR (CDCl3, 200MHz) δ 7.9(dd, 2H), 7.15(m, 4H), 6.8(d, 2H), 5.9(br, 2H), 5.1(m, 1H), 4.1(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.7(d, 2H), 2.3(m, 2H), 1.75(m, 4H)

Ejemplo 29**Ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-(4-metoxi-fenoxil-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 27 se siguió, utilizando el glicidil 4-metoxifenil éter como un reactivo, en lugar del 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para proporcionar el ácido carbámico 1-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-(4-metoxi-fenoxi)-etil éster.

1H-NMR (CDCl3, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.15(m, 2H), 6.85(m, 4H), 5.15(m, 1H), 5.1(br, 2H), 4.1(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.2(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.75(d, 2H), 2.35(m, 2H), 1.85(m, 4H)

Ejemplo 30**Ácido carbámico 2-(4-ter-butil-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 27 se siguió, utilizando el 4-ter-butil-fenil glicidil éter como un reactivo, en lugar del 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para proporcionar el ácido carbámico 2-(4-ter-butil-fenoxi)-1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-etil éster

1H-NMR (CDCl3, 200MHz) δ 7.95(dd, 2H), 7.3(d, 2H), 7.15(t, 2H), 6.9(d, 2H), 5.25(br, 2H), 5.2(m, 1H), 4.15(m, 2H), 3.2(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.7(d, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(s, 9H)

Ejemplo 31**Pirrolidina-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 27 se siguió, utilizando la pirrolidina como un reactivo, en lugar del hidróxido de amonio, para proporcionar la pirrolidina-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster.

1H-NMR (CDCl3, 200MHz) δ 7.99(dd, 2H), 7.17(m, 4H), 6.86(d, 2H), 5.23(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.35(m, 5H), 3.1(m, 2H), 2.82(d, 2H), 2.45(m, 2H), 1.9(m, 8H)

Ejemplo 32**Piperidina-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 27 se siguió, utilizando la piperidina como un reactivo, en lugar de hidróxido de amonio, para proporcionar la piperidina-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.99(dd, 2H), 7.18(m, 4H), 6.86(dd, 2H), 5.18(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.4(m, 4H), 3.2(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.7(d, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.55(m, 6H)

Ejemplo 33**Morfolina-4-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 27 se siguió, utilizando la morfolina como un reactivo, en lugar del hidróxido de amonio, para proporcionar la morfolina-4-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-2-fenoxi-etil éster.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.98(dd, 2H), 7.2(m, 4H), 6.86(m, 2H), 5.2(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.65(m, 4H), 3.5(m, 4H), 3.2(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.73(d, 2H), 2.36(m, 2H), 1.85(m, 4H)

Ejemplo 34**(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona; clorhidrato**

Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil) piperidina(5mmol) y 2-(4-nitro-fenil) oxirano (5mmol) fue sometida a reflujo en 30ml de isopropanol durante 4h. Esta solución luego fue concentrada en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla luego se lavó con salmuera, la capa orgánica resultante se secó y concentró con vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano (50ml) y se adicionó con cloruro de metanosulfonilo (2eq.) y trietilamina (3eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Esta solución luego fue concentrada en un rotavapor y se disolvió en THF (50ml), se adicionó trietilamina (3eq.), seguido por la adición de un exceso de metanol (>10eq.). Después de 12 horas de agitación a 80°C, esta solución se concentró en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica fue extraída 3 veces con diclorometano, se secó y concentró con vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano =1:1). La (4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona resultante se disolvió en diclorometano y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona; clorhidrato

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 11.1 (br, 1H), 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 35**(S)-(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el (S)-óxido 4-nitroestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (S)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.3(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.5(s, 3H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 36**(R)-(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el (R)-óxido 4-nitroestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (R)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.1(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.3(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.3(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 37**{1-[2-Etoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando etanol como un reactivo, en lugar de metanol, para proporcionar la {1-[2-etoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.3(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(q, 2H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(t, 3H)

Ejemplo 38

(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-isopropoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona

- 5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando isopropanol como un reactivo, en lugar de metanol, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-isopropoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.7(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.1(dd, 6H)

Ejemplo 39

10 **{1-[2-Ciclopentiloxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando ciclopentanol como un reactivo, en lugar de metanol, para proporcionar la {1-[2-ciclopentiloxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.6(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.7(br, 14H)

15 Ejemplo 40

{1-[2-Benziloxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando alcohol bencílico como un reactivo, en lugar de metanol, para proporcionar la {1-[2-benciloxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.3(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 4.7(m, 2H), 4.4(m, 1H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.4(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 41

{1-[2-(4-Etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

- 25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando óxido 4-etilestireno como un reactivo, en lugar de 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la {1-[2-(4-etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 3H), 2.8(m, 1H), 2.7(q, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(t, 3H).

Ejemplo 42

(S)-{1-[2-(4-Etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

- 30 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el óxido (S)-4-etilestireno como un reactivo, en lugar de 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (S)-{1-[2-(4-etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 3H), 2.8(m, 1H), 2.7(q, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(t, 3H).

35 Ejemplo 43

(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el óxido 4-isopropilestireno como un reactivo, en lugar de 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropilfenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

- 40 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.2(m, 3H), 2.9(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 44**(S)-(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando óxido (S)-4-isopropilestireno como un reactivo, en lugar de 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (S)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropilfenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.2(m, 3H), 2.9(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 45**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-naftalen-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el óxido 2-naftaleno como un reactivo, en lugar de 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-naftalen-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato.

1H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.9(m, 4H), 7.5(m, 3H), 7.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 4H), 2.9(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.3(m, 1H), 1.8(m, 4H)

15 Ejemplo 46**(S)-(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-naftalen-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando (S)-óxido 2-naftaleno como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (S)-(4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-naftalen-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato.

20 1H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 10.8(br, 1H), 8.1(m, 2H), 7.9(m, 4H), 7.5(m, 3H), 7.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.1(m, 4H), 2.9(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.4(m, 1H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 47**{1-[2-(3,4-Dimetil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona**

25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el óxido 3,4-dimetilestireno como un reactivo, en lugar de 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la {1-[2-(3,4-dimetil-fenil)-2-metoxietil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.1(m, 5H), 4.3(m, 1H), 3.2(m, 6H), 2.9(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.2(m, 8H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 48**30 {1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el óxido 4-cloroestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la {1-[2-(4-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.

35 1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.3(m, 1H), 3.3(m, 5H), 2.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.9(m, 4H)

Ejemplo 49**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-tiofen-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona**

40 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el 2-tiofen-2-il-oxirano como un reactivo, en lugar de 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-tiofen-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.1(m, 5H), 4.6(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.0(m, 6H), 2.4(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 50**(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-trifluorometilo-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el óxido 4-trifluorometilestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-trifluorometilo-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.0(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 51**(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el óxido 4-metoxiestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.8(m, 2H), 4.3(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.2(s, 3H), 3.1(m, 3H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 52**4-{2-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-metoxi-etil}-benzonitrilo**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el 4-oxiranil-benzonitrilo como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar 4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-metoxi-etil}-benzonitrilo.

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.0(m, 2H), 4.4(m, 1H), 3.0(br, 8H), 2.4(br, 4H), 1.8(m, 3H)

Ejemplo 53**(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-(4-metanosulfonilo-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el 2-(4-metanosulfonilo-fenil)-oxirano como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-metanosulfonilo-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 4H), 7.5(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.0(s, 3H), 2.8(m, 3H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 54**(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

30 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando el 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxirano como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitro-fenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 6H), 4.4(m, 1H), 3.2(m, 7H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 55**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-piridin-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando la 2-oxiranil-piridina como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitrofenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-piridin-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

40 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.4(m, 1H), 7.9(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.0(m, 3H), 4.5(m, 1H), 3.0(m, 7H), 2.8(m, 2H), 2.1(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 56**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-quinolin-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando la 2-oxiranil-quinolina como un reactivo, en lugar del 2-(4-nitrofenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-2-quinolin-2-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.8(m, 2H), 7.6(m, 2H), 7.1(m, 2H), 4.7(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 3H), 2.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.9(m, 4H)

Ejemplo 57**(4-Cloro-fenil)-[1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando la 4-(4-clorobenzoil)piperidina como un reactivo, en lugar de la 4-(4-fluorobenzoil)piperidina, para proporcionar la (4-cloro-fenil)-[1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il]-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 7.8(m, 2H), 7.2(m, 4H), 4.4(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 58**{1-[2-Metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-p-tolil-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 34 se siguió, utilizando la 4-(4-metilbenzoil)piperidina como un reactivo, en lugar de la 4-(4-fluorobenzoil)piperidina, para proporcionar la {1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-p-tolil-metanona. ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 7.8(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 59 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-etoxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato**

Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil) piperidina (5mmol) y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano (5mmol) fue sometida a reflujo en 30ml de isopropanol durante 4h. Esta solución luego fue concentrada en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla luego se lavó con salmuera, la capa orgánica resultante se secó y concentró con vacío. El producto crudo se disolvió en THF (50ml) y se adicionó con hidruro de sodio (2eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10min. Esta solución fue seguida por la adición de un exceso de yodoetano (>3eq.). Después de 1 hora de agitación a 25°C, esta solución se concentra en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica fue extraída 3 veces con diclorometano, se secó y concentró con vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1:1). La (4-fluorofenil)-[1-(2-etoxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona resultante se disolvió en diclorometano y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-etoxi-3-fenoxipropil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 12.0(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.8(m, 3H), 4.7(m, 2H), 4.2(m, 2H), 3.8(m, 4H), 3.3(m, 6H), 2.6(m, 3H), 2.2(m, 2H)

Ejemplo 60 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando yodometano como un reactivo, en lugar del yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-fenoxipropil)-piperidin-4-il]-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.1(m, 2H), 6.9(m, 3H), 4.2(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 61 (referencia)**(S)-(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el (S)-1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodometano como reactivos, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodoetano, para proporcionar la (S)-(4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.1(m, 2H), 6.9(m, 3H), 4.2(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 62 (referencia)**(R)-(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el (R)-1,2-epoxi-3-fenoxipropano y el yodometano como reactivos, en lugar del 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodoetano, para proporcionar la (R)-(4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-fenoxi-propil)-piperidina-4-il]-metanona.

1H-NMR (CDC13, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.1(m, 2H), 6.9(m, 3H), 4.2(m, 2H), 3.7(m, 1H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 63 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-cloro-fenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el 4-clorofenil glicidil éter y yodometano como reactivos, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-chlorofenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR (CDC13,200MHz) 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.5(m, 2H), 7.2(m, 2H), 4.5(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 64 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-metoxi-fenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el glicidil 4-metoxifenil éter y yodometano como reactivos, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-methox-fenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona.

20 1H-NMR (CDC13, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 2H), 6.8(m, 4H), 4.0(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.7(m, 1H), 3.6(s, 3H), 3.0(m, 2H), 2.8(m, 3H), 2.2(m, 3H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 65 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(2-metil-fenoxil-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el glicidil 2-metilfenil éter y yodometano como reactivos, en lugar del 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR (CDC13, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.9(m, 2H), 4.1(m, 3H), 3.8(m, 2H), 3.5(m, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 4H), 2.2(m, 1H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 66 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-ter-butil-fenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el 4-ter-butilfenil glicidil éter y yodometano como reactivos, en lugar del 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-terbutil-fenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona.

35 1H-NMR (CDC 13, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.2(m, 2H), 6.9(m, 2H), 4.1(m, 3H), 3.8(m, 1H), 3.5(s, 3H), 3.1(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 9H)

Ejemplo 67 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-nitro-fenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona**

40 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el 4-nitrofenil glicidil éter y yodometano como reactivos, en lugar del 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y yodoetano, para proporcionar (4-fluoro-fenil)-[1-(2-metoxi-3-(4-nitrofenoxi)-propil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR (CDC13, 200MHz) δ 8.2(m, 2H), 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 4.2(m, 2H), 3.8(m, 1H), 3.5(s, 3H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 68 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-propiloxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona: clorhidrato**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el yodopropano como un reactivo, en lugar de yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-propiloxi-3-fenoxipropil)-piperidin-4-il]-metanona: clorhidrato.

- 5 1H-NMR (CDC13, 200MHz) δ 12.4(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.3(m, 4H), 6.9(m, 3H), 4.7(m, 1H), 4.1(m, 3H), 3.7(m, 4H), 3.3 (m, 4H), 2.8(m, 2H), 2.1(m, 4H), 1.0(m, 3H)

Ejemplo 69 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-butoxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona: clorhidrato**

- 10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el yodobutano como un reactivo, en lugar del yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-butoxi-3-fenoxipropil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato.

1H-NMR (CDC13, 200MHz) δ 12.0(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.2(m, 4H), 6.9(m, 3H), 4.4(m, 1H), 4.0(m, 3H), 3.8(m, 4H), 3.3 (m, 5H), 2.7(m, 2H), 2.1(m, 2H), 1.4(m, 3H), 0.9(m, 3H)

Ejemplo 70 (referencia)**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-benciloxi-3-fenoxi-propil)-piperidin-4-il]-metanona: clorhidrato**

- 15 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 59 se siguió, utilizando el bencilo bromo como un reactivo, en lugar del yodoetano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-benciloxi-3-fenoxipropil)-piperidin-4-il]-metanona; clorhidrato.

1H-NMR (CDCl3, 200MHz) δ 12.0(br, 1H), 8.0(m, 2H), 7.2(m, 8H), 6.9(m, 4H), 4.9(m, 3H), 4.5(m, 1H), 4.1(m, 3H), 3.3 (m, 5H), 2.6(m, 2H), 2.2(m, 2H)

Ejemplo 71

- 20 **(4-Fluoro-fenil)-{1-(2-(4-isopropil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piperidin-4-il}-metanona triclorhidrato**

Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil) piperidina (5mmol) y 2-(4-isopropilfenil) oxirano (5mmol) fue sometida a reflujo en 30ml de isopropanol durante 4h. Esta solución luego fue concentrada en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla luego se lavó con salmuera, la capa orgánica resultante se secó y concentró con vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano (50ml) y se adicionó con metanosulfonilo cloruro (2eq.) y trietilamina (3eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. A esta solución luego se le adicionó trietilamina (3eq.), seguido por la adición de un exceso de 1,2,4-triazol (>3eq.). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, esta solución fue concentrada en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó 2 veces con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó y concentró con vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano = 1: 1). La (4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-metanona resultante se disolvió en diclorometano y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para proporcionar la (4-fluorofenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-metanona triclorhidrato.

- 30 1H-NMR(DMSO-D6, 200MHz), δ 1.14(d,6H), 1.93(m,4H), 2.89(m,1H), 3.16(m,2H), 3.71(m,4H), 4.39(m,1H), 5.82(br, 2H), 6.59(d,1H), 7.32(m,6H), 8.09(t,2H), 8.25(s,1H), 9.08(s,1H), 11.17(br,1H)

Ejemplo 72**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-fenil-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido de estireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-fenil-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

- 40 1H-NMR(CDCl3, 200MHz), δ 1.72(m,4H), 2.28(m,2H), 2.79(d,1H), 2.95(d,1H), 3.01(d,1H), 3.16(m,1H), 3.41(q,1H), 5.52 (q,1H), 7.09(t,2H), 7.29(m,5H), 7.91(t,2H), 7.96(s,1H), 8.25(s,1H)

Ejemplo 73**{1-[2-(3,4-Dimetil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona**

- 45 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido 3,4-dimetilestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la {1-[2-(3,4-dimetil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)- metanona.

1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.76(m,4H), 2.25(s,6H), 2.33(m,2H), 2.80(d,1H), 2.97(m,2H), 3.17(m,1H), 3.39(q,1H), 5.48 (q,1H), 7.11(m,5H), 7.92(m,3H), 8.22(s,1H)

Ejemplo 74

(4-Fluoro-fenil)-[1-(4-fenil-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-metanona

- 5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el 2-fenetil-oxirano como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(4-fenil-2-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.74(m,4H), 2.18(m,2H), 2.32(m,2H), 2.54(m,2H), 2.71(t,1H), 2.87(m,1H), 3.12(m,1H) 3.57 (m,2H), 4.27(m,1H), 7.21(m,7H), 7.92(m,4H),

10 Ejemplo 75

{1-[2-(4-ter-Butil-fenil-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido 4-ter-butilestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la {1-[2-(4-ter-butil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)- metanona.

- 15 1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.27(s,9H), 2.73(m,4H), 2.25(m,2H), 2.77(d,1H), 2.97(m,2H), 3.14(m,1H), 3.39(q,1H), 5.49 (q,1H), 7.09(t,2H), 7.29(q,4H), 7.94(m,3H), 8.21(s,1H)

Ejemplo 76

{1-[2-(2-Cloro-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona

- 20 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido 2-cloroestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la {1-[2-(2-cloro-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona.

1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.73(m,4H), 2.31(m,2H), 2.80(d,1H), 2.95(q,1H) 3.09(m,2H), 3.39(q,1H), 6.05(q,1H), 7.09 (t,2H), 7.26(m,2H), 7.37(m,2H), 7.89(q,2H), 7.95(s,1H), 8.27(s,1H)

Ejemplo 77

- 25 **(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-(4-nitro-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido 4-nitroestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-nitro-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

- 30 1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.74(m,4H), 2.31(q,2H), 2.81(d,1H), 2.93(m,1H), 3.11(m,2H), 3.36(q,1H), 5.59(m,1H), 7.12 (t,2H), 7.49(d,2H), 7.92(m,3H), 8.19(m,2H), 8.29(s,1H)

Ejemplo 78

(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-naftalen-2-il-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona

- 35 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido 2-naftaleno como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-naftalen-2-il-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.79(m,4H), 2.33(m,2H), 2.85(d,1H), 3.10(m,3H), 3.57(m,1H), 5.73(m,1H), 7.12(t,2H), 7.49 (m,3H), 7.85(m,7H), 8.29(s,1H)

Ejemplo 79

(4-Fluoro-fenil)-{1-[2-[1,2,4]triazol-1-il-2-(4-trifluorometilo-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona

- 40 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido 4-trifluorometilestireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-[1,2,4]triazol-1-il-2-(4-trifluorometilo-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.

1H-NMR(CDC)3. 200MHz), δ 1.76(m,4H), 2.37(m,2H), 2.81(d,1), 3.01(m,2H), 3.19(m,1H), 3.39(m,1H), 5.59(m,1H), 7.13 (,2H), 7.43(d,2H), 7.63(d,2H), 7.91(m,3H), 8.29(s,1H)

Ejemplo 80**(4-fluoro-fenil)-[1-(2-fenil-2-tetrazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el tetrazol como reactivos, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano y el 1,2,4-triazol, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-fenil-2-tetrazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.75(m,4H), 2.31(m,2H), 2.79(d,1H), 3.03(m,2H), 3.18(m,1H), 3.42(q,1H), 5.79(q,1H), 7.07 (t,2H), 7.38(m,5H), 7.92(t,2H), 8.79(s,1H)

Ejemplo 81**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-fenil-2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el 1,2,3-triazol como reactivos, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano y el 1,2,4-triazol, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-fenil-2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.69(m,4H), 2.27(m,2H), 2.91(q,2H), 3.13(m,2H), 3.47(m,1H), 5.79(q,1H), 7.07(t,2H), 7.25 (m,5H), 7.63(d,2H), 7.91(t,2H)

Ejemplo 82**(4-Fluoro-fenil)-[1-(2-imidazol-1-il-2-fenil-etil)-piperidin-4-il]-metanona**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el imidazol como reactivos, en lugar del 2-(4-isopropilfenil) oxirano y el 1,2,4-triazol, para proporcionar la (4-fluoro-fenil)-[1-(2-imidazol-1-il-2-fenil-etil)-piperidin-4-il]-metanona.

20 1H-NMR(CDCl₃, 200MHz), δ 1.79(m,4H), 2.22(m,2H), 2.79(d,1H), 2.99(m,2H), 3.11(m,2H), 5.29(m,1H), 7.05(m,6H), 7.29(m,3H), 7.63(s,1H), 7.93(m,2H)

Ejemplo 83**Ácido carbónico 1-(4-etil-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster metil éster**

25 Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (5mmol) y 2-(4-etilfenil)-oxirano (5mmol) fue sometida a reflujo en 30ml de isopropanol durante 4h. Esta solución luego fue concentrada en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla luego se lavó con salmuera, la capa orgánica resultante se secó y concentró con vacío. El producto crudo se disolvió en THF (50ml) y se adicionó con 1,1'-carbonil diimidazol (2mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h, seguido por la adición de un exceso de metanol (10ml) a 0°C. Después de 5h de agitación a temperatura ambiente, se adicionó agua para terminar la reacción. La capa orgánica fue extraída 30 veces con diclorometano, se secó y concentró con vacío. El ácido carbónico 1-(4-etil-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster metil éster resultante fue obtenido por cromatografía de columna.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.9(m, 2H), 7.2(m, 6H), 5.8(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.0(m, 4H), 2.6(m, 3H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.2(m, 3H)

Ejemplo 84**Ácido carbónico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster metil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido de estireno como un reactivo, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano, para proporcionar el ácido carbónico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster metil éster.

40 1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.9(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 85**Ácido carbónico etil éster 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster**

45 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el etanol como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico etil éster 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.9(m, 1H), 4.2(m, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd 1H), 2.3 (m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 3H)

Ejemplo 86**Ácido carbónico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster propil éster**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el propanol como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico 2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster propil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.9(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.1(m, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 6H), 1.0(m, 3H)

Ejemplo 87**Ácido carbónico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster isopropil éster**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el isopropanol como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico 2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster isopropil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.8(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(m, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

Ejemplo 88**Ácido carbónico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster fenil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el fenol como un reactivo, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico 2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster fenil éster.

20 1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.4(m, 7H), 7.2(m, 5H), 5.9(m, 1H), 3.1(m, 4H), 2.7(dd, 1H), 2.3(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 89**Ácido carbónico benzil éster 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster**

25 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el alcohol bencílico como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico benzil éster 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.4(m, 10H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 5.2(m, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 90**Ácido carbónico-1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-propil éster metil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el 2-fenetil-oxirano como un reactivo, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano, para proporcionar el ácido carbónico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-3-fenil-propil éster metil éster.

35 1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.2(m, 7H), 4.9(m, 1H), 3.8(s, 3H), 3.0(m, 3H), 2.6(m, 4H), 2.2(m, 2H), 2.0(m, 2H), 1.8(m, 4H)

Ejemplo 91**Ácido carbónico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster isopropil éster**

40 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido 3-cloroestireno y el isopropanol como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster isopropil éster.

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 4H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.9(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

Ejemplo 92**Ácido carbónico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster isopropil éster**

5 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido 4-cloroestireno y el isopropanol como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico 1-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster isopropil éster.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.3(m, 5H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.9(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd, 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

Ejemplo 93**Ácido carbónico 1-(4-ciano-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster isopropil éster**

10 El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el 4-oxiranil-benzonitrilo y el isopropanol como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico 1-(4-ciano-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster isopropil éster.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.7(d, 2H), 7.5(d, 2H), 7.1(m, 2H), 5.8(m, 1H), 4.9(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.6(dd 1H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

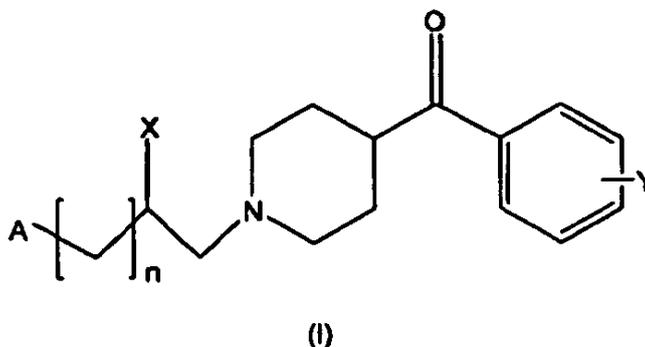
15 Ejemplo 94**Ácido carbónico 2-[4-(3-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenoximetil-etil éster isopropil éster**

El procedimiento proporcionado en el Ejemplo 83 se siguió, utilizando el óxido de estireno y el isopropanol como reactivos, en lugar del 2-(4-etilfenil)-oxirano y el metanol, para proporcionar el ácido carbónico 2-[4-(3-clorobenzoil)-piperidin-1-il]-1-fenoximetiletil éster isopropil éster.

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8(m, 2H), 7.3(m, 4H), 6.9(m, 3H), 5.1(m, 1H), 4.9(m, 1H), 4.1(m, 2H), 3.1(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.7(m, 2H), 2.2(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(m, 6H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto benzoil piperidina racémico o enriquecido enantioméricamente, representado por la siguiente fórmula estructural (I):



5 en donde

n es un número entero de 0 a 2; y

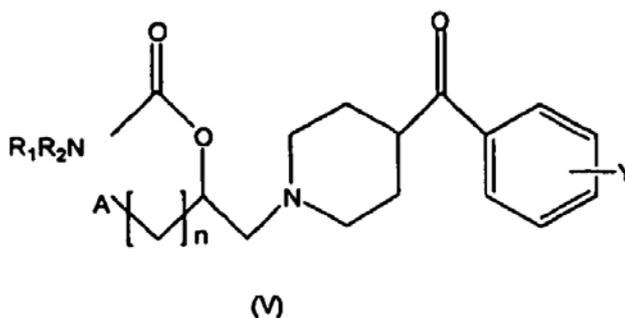
A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo y fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

X se selecciona del grupo que consiste de O-carbamoilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, imidazol, triazol, tetrazol y carbonato; e

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono;

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto benzoil piperidina O-carbamoilo racémico o enriquecido enantioméricamente, representado por la fórmula estructural (V):



en donde

20 n es 0; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

25 o

n es un número entero de 1 a 2; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o

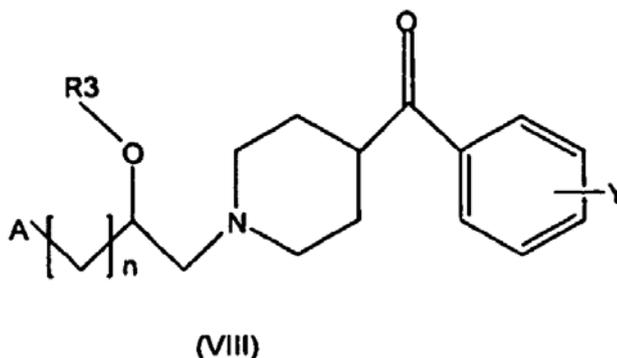
ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, de alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y de alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

- 5 R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes el uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metoxi, bencilo y grupos cíclicos alifáticos de 5 a 7 miembros;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

3. Un compuesto benzoil piperidina alcoxi racémico o enriquecido enantioméricamente, representado por la fórmula estructural (VIII):



10

en donde

n es un número entero de 0 a 2; y

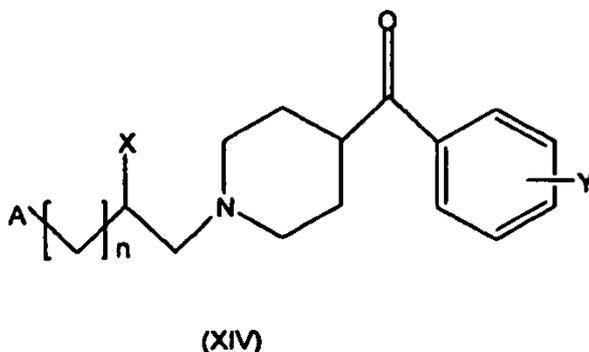
- 15 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo, fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

- 20 R_3 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cíclico alifático de 5 a 7 átomos de carbono y bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

4. Un compuesto benzoil piperidina azol racémico o enriquecido enantioméricamente, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por la fórmula estructural (XIV):



25 en donde

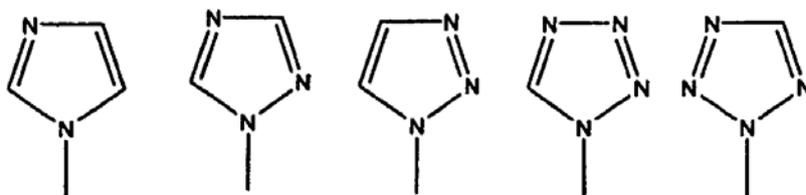
n es un número entero de 0 a 2; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a

4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo; y naftilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

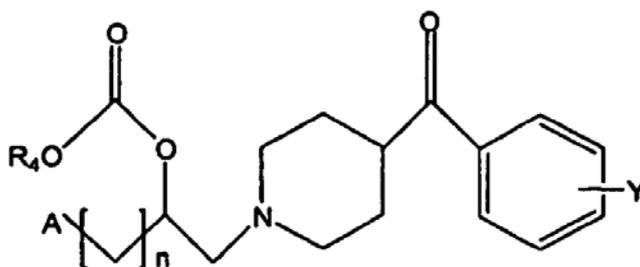
5 X es grupo imidazol, triazol, o tetrazol que tiene la siguiente fórmula (XII):



(XII)

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

5. Un compuesto benzoil piperidina carbonato racémico o enriquecido enantioméricamente, representado por la fórmula estructural (XVI):



(XVI)

10

en donde

n es 0; y

15

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, de alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano y trifluorometilo;

o

n es un número entero de 1 a 2; y

20

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano y trifluorometilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

25

R4 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo y bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido carbámico 2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster.

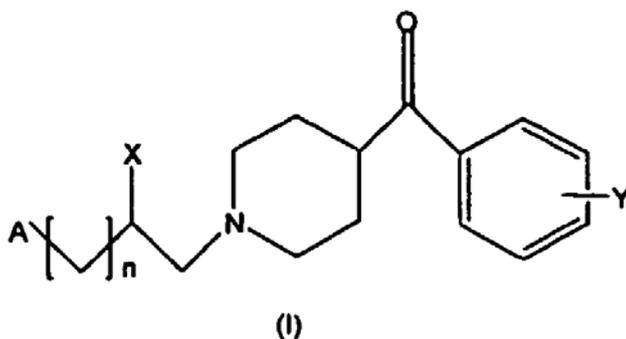
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido (S)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido (R)-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido carbámico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil éster.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido carbámico 1-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil éster.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido bencilo-carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-fenil-etil éster.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(3-nitro-fenil)-etil éster.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido carbámico 2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-1-(4-trifluorometilo-fenil)-etil éster.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido carbámico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenoxietil éster.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es el ácido carbámico azepano-1-ácido carboxílico 1-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenoxi-etil éster.
- 20 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la (S)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitrofenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la (R)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-metoxi-2-(4-nitrofenil)-etil]-piperidin-4-il}-metanona.
- 25 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la (S)-(4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-metanona.
- 30 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la {1-[2-(4-etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la (S)-{1-[2-(4-etil-fenil)-2-metoxi-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es la {1-[2-etoxi-2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.
- 35 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es la (4-fluoro-fenil)-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-metanona.
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es la {1-[2-(3,4-dimetil-fenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona.
- 40 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es el ácido carbónico 1-(4-etil-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil éster metil éster.
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es el ácido carbónico 1-(3-cloro-fenil)-2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-isopropil éster isopropil éster.
28. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva del compuesto racémico o enriquecido enantioméricamente de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar un trastorno de psicosis y de la cognición.
- 45 29. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva del compuesto racémico o enriquecido enantioméricamente de fórmula (V), de acuerdo con la reivindicación 2 para tratar un trastorno de psicosis y de la cognición.

30. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva del compuesto racémico o enriquecido enantioméricamente de fórmula (VIII), de acuerdo con la reivindicación 3 para tratar un trastorno de psicosis y de la cognición.

5 31. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto racémico o enriquecido enantioméricamente de fórmula (XIV), de acuerdo con la reivindicación 4 para tratar un trastorno de psicosis y de la cognición.

32. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto racémico o enriquecido enantioméricamente de fórmula (XVI), de acuerdo con la reivindicación 5 para tratar un trastorno de psicosis y de la cognición.

10 33. Un compuesto benzoil piperidina racémico o enriquecido enantioméricamente, representado por la siguiente fórmula estructural (I):



en donde

n es 0; y

15 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo y fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo; o

n es un número entero de 1 a 2; y

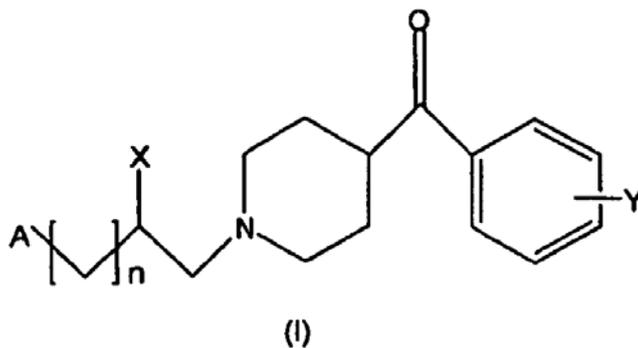
20 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo y fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

X se selecciona del grupo que consiste de O-carbamoilo, imidazol, triazol, tetrazol y carbonato; e

25 Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

34. Un compuesto benzoil piperidina racémico o enriquecido enantioméricamente, representado por la siguiente fórmula estructural (I):



en donde

n es un número entero de 0 a 2; y

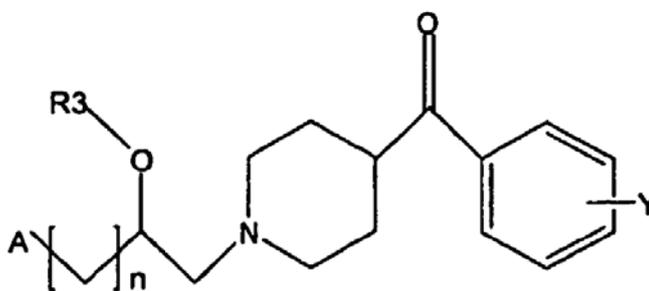
5 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo y fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

X se selecciona del grupo que consiste de O-carbamoilo, imidazol, triazol, tetrazol y carbonato; e

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono;

10 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

35. Un compuesto benzoil piperidina alcoxi racémico o enriquecido enantioméricamente representado por la fórmula estructural (VIII):



(VIII)

en donde

15 n es 0; y

A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo, fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo; o

20 n es un número entero de 1 a 2; y

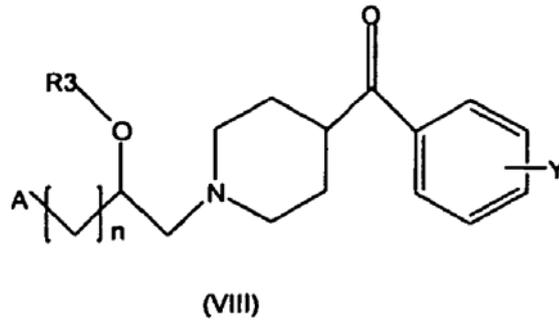
A se selecciona del grupo que consiste de fenilo o fenoxi que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo, fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

25 Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

R3 se selecciona del grupo que consiste de un grupo cíclico alifático de 5 a 7 átomos de carbono y bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

30 36. Un compuesto benzoil piperidina alcoxi racémico o enriquecido enantioméricamente representado por la fórmula estructural (VIII):



en donde

n es un número entero de 0 a 2; y

5 A se selecciona del grupo que consiste de fenilo que puede ser sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metanosulfonilo, fenilo; tienilo; naftilo; piridilo; y quinolilo;

Y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono; y

10 R3 se selecciona del grupo que consiste de un grupo cíclico alifático de 5 a 7 átomos de carbono y bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patentes citadas en la descripción

• WO 9525721 A [0002]

• US 4812456 A [0004]

• US 5114936 A [0004]

Literatura no-patente citada en la descripción

10 • Pharmaceutical Salts. J. Pharm. Sci., 1977, vol. 66 (1), 1-19 [0017]