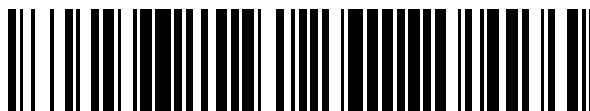


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 307**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06851953 .7**
96 Fecha de presentación: **18.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1978959**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE PIPERIDINA Y DE PIPERAZINA.**

30 Prioridad:
23.09.2005 US 720064 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.02.2012

73 Titular/es:
**M'S SCIENCE CORPORATION
KOBÉ INTERNATIONAL BUSINESS CENTER, 5F
5-5-2, MINATOJIMA-MINAMIMACHI
CHUO-KU KOBÉ 650-0047, JP**

72 Inventor/es:
SUN, Connie, L.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 307 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina y de piperazina

Antecedentes

5 La presente solicitud reivindica la prioridad en base a la solicitud provisional de Estados Unidos Nº 60/720.064 presentada el 23 de sept. de 2005, titulada "Derivados de Piperidina y Piperazina", que se incorpora por la presente en el presente documento por referencia en la totalidad de su divulgación.

La presente invención se refiere a derivados de piperazina novedosos, a procedimientos para preparar los derivados novedosos, a intermedios novedosos útiles en el procedimiento, a composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados, y al uso de los derivados en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

10 Se ha divulgado en la bibliografía científica que ciertos trastornos del sistema nervioso central pueden tratarse usando un modulador de la función del receptor sigma. Entre los compuestos que poseen afinidad para los ligandos sigma se encuentran ciertos derivados de piperidina y piperazina.

15 El documento WO 91/09594 divulga compuestos que tienen afinidad para los receptores sigma, algunos de los cuales son derivados de piperidina o piperazina, y describe que son útiles en el tratamiento de esquizofrenia y otras psicosis.

20 La Patente de Estados Unidos Número 5.736.546 divulga ciertas 1,4-(difenilalquil)piperazinas que tienen un grupo fenilo sin sustituir y el otro grupo fenilo sustituido con dos grupos alcoxi. Uno de los compuestos desvelado es 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina. También se hace referencia a la bibliografía científica como SA 4503. Se dice que los compuestos del documento US 5.736.546 son útiles en el tratamiento de demencia, depresión, esquizofrenia, neurosis de ansiedad, respuesta inmune anormal que acompaña a algunas enfermedades, criptorrea y ulcera digestiva.

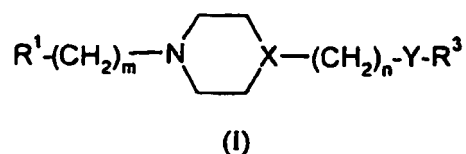
El documento WO 2004/110387 divulga que los ligandos sigma, en particular SA 4503, también son útiles en el tratamiento de pacientes para facilitar la regeneración neuronal después de la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, tal como apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática o lesión en la médula espinal.

25 La Patente de Estados Unidos Número 5.389.630 divulga ciertos compuestos de diamina que tienen una acción protectora cerebral. El compuesto del Ejemplo 50 es un derivado de piperazina, pero la gran mayoría de los compuestos ilustrados son derivados de homo-piperazina. El mecanismo de acción de los compuestos no se analiza.

30 El documento EP 0 711 763 A divulga derivados de 1,4-di(fenilalquil)piperazina, incluyendo SA 4503. El documento US 5.281.598 divulga derivados de piperazina.

A continuación, se ha descubierto que ciertos derivados de 1,4-piperidina y piperazina novedosos tienen una alta afinidad para los receptores sigma, en particular los receptores sigma-1.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I)



35 en la que:

R^1 representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxi (C1-2), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C1-4), un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), un grupo ciano y un grupo haloalcoxi (C1-4);

40 m es 2, 3 ó 4; X es N;

n es 2, 3 ó 4 ó 5;

Y es O o NR^2 ;

R^2 es hidrógeno, alquilo (C1-4) o fenilalquilo (C1-4), o es como se define para R^3 ; y

45 R^3 representa indan-1-ilo, indan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo o 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente hidroxilo en un átomo de carbono no aromático; cicloalquilo (C3-6); o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxi (C1-2), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C1-4), un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo ciano; un grupo fenilo, un grupo imidazolilo, un grupo

haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4) y un grupo haloalcoxi (C1-4);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen una alta afinidad para los receptores sigma, en particular los receptores sigma 1.

- 5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión átomo de halógeno incluye flúor, cloro y bromo.

El término alquilenodioxo (C1-2) incluye metilenodioxo y etilenodioxo.

Un ejemplo de un grupo alquilo (C1-4) es metilo. Otros ejemplos son etilo, propilo, 2-propilo, butilo, 2-butilo y t-butilo.

- 10 El término haloalquilo (C1-4), como se ha en el presente documento, incluye perfluoroalquilo (C1-4), tal como trifluorometilo.

Un ejemplo de un grupo alcoxi (C1-4) es metoxi. Otros ejemplos son etoxi, propoxi y 2-propoxi.

El término haloalcoxi (C1-4), como se usa en el presente documento, incluye perfluoroalcoxi (C1-4), tal como trifluorometoxi.

Los ejemplos de un grupo cicloalquilo (C3-6) son ciclopentilo y ciclohexilo.

- 15 Haciendo referencia a la fórmula (1), ejemplos de valores particulares para R¹ son benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3,4-trimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-fluoro-3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo y 3-trifluorometoxifenilo.

- 20 Ejemplos particulares de valores para R¹ son benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 2-trifluorometoxifenilo.

Se hace mención particular de compuestos de fórmula (1) en la que R¹ representa 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, o 3,4,5-trimetoxifenilo.

- 25 Ejemplos de valores para m son 2 y 3. Un ejemplo de un valor particular para m es 2.

Ejemplos de valores particulares para n son 2 y 3. Un ejemplo de un valor particular para n es 2.

Un ejemplo de un valor particular para R² es hidrógeno.

Ejemplos de valores particulares para Y son O y NH.

- 30 Ejemplos de valores particulares para R³ son fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-1-butilfenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 4-(1-imidazolil)fenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo y 4-trifluorometoxifenilo.

- 35 Ejemplos particulares para R³ son fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-cianofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo y 2-trifluorometilfenilo.

Se hace mención particular a compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa un grupo 4-fluorofenilo.

Se apreciará que ciertos compuestos de fórmula (I) contienen un centro de asimetría. Por lo tanto, estos compuestos pueden existir y estar aislados en forma de estereoisómeros. La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en cualquier forma estereoisomérica.

- 40 También se apreciará que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden aislarse en forma de un solvato, y por consiguiente que cualquier solvato de este tipo se incluye dentro del alcance de la presente invención.

- 45 También se ha descubierto que determinados compuestos de fórmula (I) poseen buena selectividad para LOS receptores sigma-1 en comparación con los receptores sigma-2. Esto es particularmente deseable, porque se ha demostrado que los receptores sigma-2 desempeñan una función importante en la distonía de cuello en ratas mediada por los receptores sigma (Matsumoto RR, y col., Pharmacol. Biochem. Behav. 36, 151-155, 1996). Por ejemplo la microinyección de DTG (1,3-di-2-tolil-guanidina, un agonista de los receptores sigma-1 y sigma-2) induce distonía de cuello en ratas mientras que la inyección de SA-4503 (un agonista selectivo de sigma 1) no tuvo efecto (Nakazawa M y col., Pharmacol Biochem. Behav. 62, 123-126, 1999). Además, los receptores sigma-2 se han

implicado en la regulación de la proliferación celular. Con ligandos de receptores sigma-2 se han correlacionado efectos citotóxicos (Vilner y Bowen, Eur. J. Pharmacol Mol Pharmacol Sect 244, 199-201, 1993). Los fármacos selectivos de sigma-2 pueden inhibir la proliferación celular tumoral a través de mecanismos que pueden implican la apoptosis y la liberación de calcio intracelular (Aydar E y col., Cancer Research 64, 5029-5035, 2004). Por lo tanto, estos compuestos son particularmente preferidos.

5

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que se selecciona entre

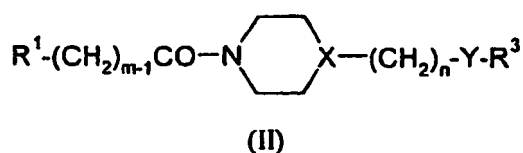
- 10 1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(4-fluorofenoxi)etil)piperidina;
 1-(4-(Trifluorometil)fenetil)-4-(2-fenoxietil)piperidina;
 4-(2-(2-Fluorofenoxi)etil)-1-(3,4-dimetoxifenetil)piperidina;
 1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 1-(3-Metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 1-(4-Metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 1-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 1-(3,4-Difluorofenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 15 1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(4-clorofenoxi)etil)piperazina ;
 4-(2-(4-(3,4-Dimetoxifenetil)piperazin-1-il)etiloxi)benzonitrilo;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se ha descubierto que estos compuestos poseen buena selectividad tanto para receptores sigma-1 como para receptores sigma-2.

- 20 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

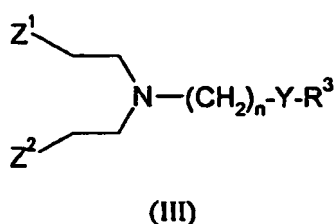
Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

a) reducir un compuesto de fórmula general (II)



- 25 con un agente reductor;

b) para un compuesto de fórmula (I) en el que X es N, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (III)

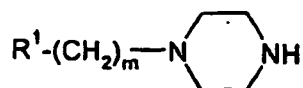


en la que cada uno de Z¹ y Z² representa independientemente un átomo o un grupo saliente, con un compuesto de fórmula general (IV)

- 30 $R^1-(CH_2)_m-NH_2$ (IV)

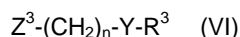
o un compuesto correspondiente en el que uno o dos sustituyentes de R¹ están protegidos; o

c) para un compuesto de fórmula (I) en el que X es N, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V)



(V)

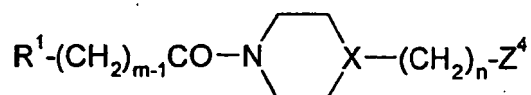
con un compuesto de fórmula general (VI)



- 5 en la que Z^3 representa un átomo o un grupo saliente; seguido de la eliminación de cualquier grupo protector y, opcionalmente, la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

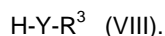
10 Haciendo referencia a la etapa del procedimiento a), el agente reductor puede ser de manera conveniente un borano (BH_3), un agente reductor borohidruro, tal como borohidruro sódico, o un hidruro de aluminio de metal alcalino, tal como hidruro de litio y aluminio. La reducción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente, tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano. La temperatura a la que la reducción se realiza está de manera conveniente en el intervalo de -25 a 100 °C, tal como de -10 a 40 °C.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VII)

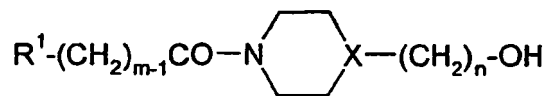


(VII)

- 15 en la que Z^4 representa un átomo o un grupo saliente, tal como un grupo p-toluenosulfonilo, con un compuesto de fórmula general (VIII)

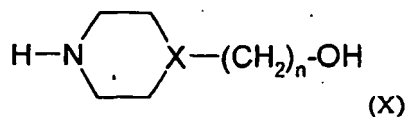


Los compuestos de fórmula general (VII) pueden prepararse a partir de un compuesto correspondiente de fórmula general (IX),



(IX)

- 20 por ejemplo por reacción con un haluro de sulfonilo, tal como cloruro de p-toluenosulfonilo. Los compuestos de fórmula general (IX) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (X)

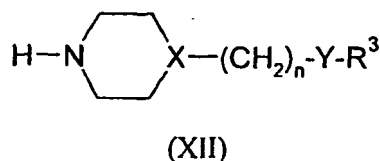


- 25 con un compuesto de fórmula general (XI)



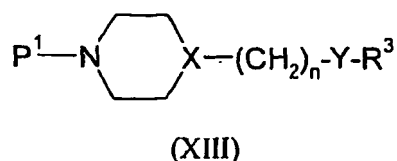
o un derivado reactivo del mismo, usando condiciones de acoplamiento de enlace amida convencionales.

Como alternativa, los compuestos de fórmula general (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XII)



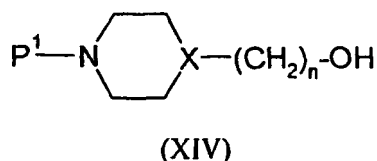
5 con un compuesto de fórmula general (XI), o un derivado reactivo del mismo, usando condiciones de acoplamiento de enlace amida convencionales.

Los compuestos de fórmula general (XII) pueden prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula general (XIII)



en la que P¹ representa un grupo protector amino, tal como t-butoxicarbonilo.

10 Los compuestos de fórmula general (XIII) pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (XIV)

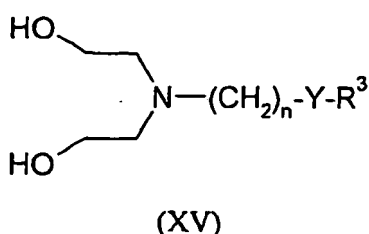


siguiendo el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (II) a partir de un compuesto de fórmula general (IX).

15 Haciendo referencia a la etapa de procedimiento b), los átomos o grupos salientes representados por Z¹ y Z² pueden ser, por ejemplo, grupo hidrocarbilsulfonilo, tales como metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo, o átomos de halógeno, tales como átomos de cloro.

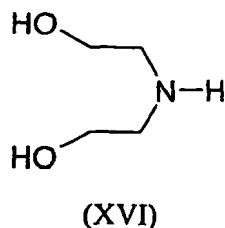
20 La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 100 °C, tal como de 50 a 90 °C. Los disolventes convenientes incluyen disolventes orgánicos, por ejemplo amidas, tales como dimetilformamida. La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador, tal como yoduro sódico.

Los compuestos de fórmula general (III) pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (XV)

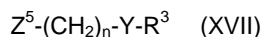


25 por ejemplo por reacción con cloruro de tionilo para proporcionar un compuesto de fórmula (III) en la que Z¹ y Z² representan átomos de cloro.

Los compuestos de fórmula general (XV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XVI)



con un compuesto de fórmula general (XVII)



5 en la que Z^5 representa un átomo o un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo.

Haciendo referencia a la etapa de procedimiento c), el átomo o grupo saliente representado por Z^3 puede ser, por ejemplo, un grupo hidrocarbilsulfonilo, tal como p-toluenosulfonilo. Los disolventes convenientes incluyen cetonas, tales como acetona. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 100 °C.

10 Una sal farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante un procedimiento convencional, tal como haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico.

Algunos de los intermedios, por ejemplo compuestos de fórmula (II), pueden ser novedosos. La invención también proporciona los intermedios novedosos completos desvelados en el presente documento.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo por vía rectal u oral), en la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o por vía transdérmica. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes formadores de volumen y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones se esterilizarán en forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones constituyen otro aspecto de la presente invención.

20 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, tal y como anteriormente se ha definido en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

30 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno sensible a un modulador de la función de receptores sigma.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar una afección sensible a un modulador de la función de receptores sigma en un paciente que necesita tratamiento, en el que dicho procedimiento comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

35 El sujeto puede ser un ser humano o un animal no humano, tal como un mamífero no humano, por ejemplo, un gato, perro, caballo, vaca u oveja.

40 El trastorno sensible a un modulador de receptores sigma puede ser, por ejemplo, un trastorno del sistema nervioso central, tal como un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico que se ha asociado a receptores sigma. Los ejemplos de trastornos neurológicos incluyen déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardiaca e injerto, isquemia cerebral (por ejemplo asociada con ictus o parada cardiaca); traumatismo de la médula espinal; traumatismo craneal; esclerosis múltiple, Enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington; esclerosis amiotrófica lateral; demencia inducida por SIDA; espasmos musculares; convulsiones; tolerancia, abstinencia y suspensión de fármacos (es decir, opiáceos, benzodiazepinas, nicotina, cocaína o etanol); lesión ocular y retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; dolor; y movimientos anómalos tal como discinesia tardía. Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se tratan con un compuesto de fórmula I incluyen 45 esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados (por ejemplo, ataque de pánico y trastornos relacionados con el estrés), depresión, trastornos bipolares, psicosis y trastornos obsesivos compulsivos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son de particular interés para su uso como agentes neuroprotectores y en el tratamiento de pacientes para facilitar la regeneración neuronal y la recuperación funcional después de la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, en particular ictus isquémico; lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple.

- 5 La dosificación de los compuestos de fórmula (I) dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar, de la vía de administración y del tamaño y la especie del sujeto. En general, se administrarán cantidades en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal.

10 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye el uso profiláctico. La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de fórmula (I) que es eficaz para reducir o inhibir el desarrollo de los síntomas del trastorno que se va a tratar.

El compuesto de acuerdo con la invención puede administrarse en solitario o en combinación con otro agente terapéutico que tenga un modo de acción diferente.

La capacidad de un compuesto para unirse a un receptor sigma puede demostrarse mediante uno o más de los siguientes ensayos.

- 15 Los ensayos de unión a los receptores sigma-1 (σ_1) y sigma-2 (σ_2) se realizan en membranas de células HEK-293 (Riñón Embrionario Humano).

Preparación de membranas:

20 Se recogieron células HEK-293 hasta confluencia en PBS/EDTA 5 mM. Se centrifugaron a 2000 rpm durante 5 min y después se lavaron dos veces en PBS. Las células se homogeneizaron en Tris-HCl 20 mM (pH = 7,5) que contenía EDTA 5 mM, PMSF 0,5 mM y leupeptina 0,5 μ g usando un homogeneizador Dounce y se sometió a ultrasonido durante 5 minutos.

25 Los desechos nucleares y las células intactas se eliminaron por centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se centrifugó a 12000 rpm durante 30 minutos y el sedimento resultante se resuspendió en Tris-HCl 25 mM (pH = 7,5), Mg_2VI 25 mM, sacarosa al 10% que contenía PMSF al 0,5 mM, AEBSF 2 mM, EDTA 1 mM, bestatina 130 μ M, E-64 14 μ M, leupeptina 1 μ M y aprotinina 0,3 mM.

Las proteínas se determinaron usando el Reactivo Colorante de Ensayo de Proteínas de Bio Rad y las membranas se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80 °C.

Ensayo de unión al receptor σ_1

Los ensayos de unión se realizaron en placas de 96 pocillos.

- 30 Los receptores σ_1 se marcaron usando la sonda selectiva para σ_1 (+)-[3H] Pentazocina (Bowen WD y col, Mol Neuropharmacol 3, 117-126, 1993).

35 La unión total se determinó incubando 50 μ g de membranas de células HEK-293 con (+)-[3H]-pentazocina (Perkin-Elmer, 35 Ci/mmol) 10 nM y tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH = 8,3) en un volumen total de 200 μ l. La unión no específica se determinó en presencia de pentazocina no marcada 10 μ M. Para los experimentos de competencia, se añadieron 50 μ l de compuesto de desplazamiento a 8 concentraciones diferentes. Las incubaciones se realizaron durante 120 min a 37 °C. Los ensayos concluyeron por dilución con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH = 8,3 y filtración al vacío a través de fibras de vidrio usando un recogedor de células Skatron de Molecular Devices. Los filtros se lavaron tres veces y en un contador de escintilación Microbeta se determinó la radioactividad unida a las membranas.

- 40 Los filtros se sumergieron en polietileneimina al 0,5% durante 1 hora antes de su uso.

La unión específica se determinó restando la unión no específica de la unión total. Los valores de CI_{50} (concentración de ligando de competencia necesaria para inhibir al 50% la unión de [3H]-pentazocina) se analizaron mediante ajuste de regresión no lineal usando el programa informático GraphPad Prism.

Ensayo de unión al receptor σ_2

- 45 Los ensayos de unión se realizaron en placas de 96 pocillos.

Los receptores σ_2 se marcaron usando [3H] DGT (Di-o-tolilguanidina), en condiciones en las que los receptores σ_1 se enmascaran con el compuesto selectivo de σ_1 pentazocina (Hellewell SB y col, Eur. J. Pharmacol, 268, 9-18, 1994).

La unión total se determinó incubando 50 μ g de membranas de células HEK-293 con [3H]-DTG (Perkin-Elmer, 58

Ci/mmol) 10 nM en presencia de pentazocina 10 μ M y tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH = 8,3) en un volumen total de 200 μ l. La unión no específica se determinó en presencia de DTG no marcada 10 μ M. Para los experimentos de competencia, se añadieron 50 μ l de compuesto de desplazamiento a 8 concentraciones diferentes. Las incubaciones se realizaron durante 120 min a 37 °C. Los ensayos concluyeron por dilución con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH = 8,3 y filtración al vacío a través de fibras de vidrio usando un recogedor de células Skatron de Molecular Devices. Los filtros se lavaron tres veces y en un contador de escintilación Microbeta se determinó la radioactividad unida a las membranas

Los filtros se sumergieron en polietileneimina al 0,5% durante 1 hora antes de su uso.

La unión específica se determinó restando la unión no específica de la unión total. Los valores de CI_{50} (concentración de ligando de competencia necesario para inhibir al 50% la unión de [3 H]-DTG) se analizaron mediante ajuste de regresión no lineal usando el programa informático GraphPad Prism.

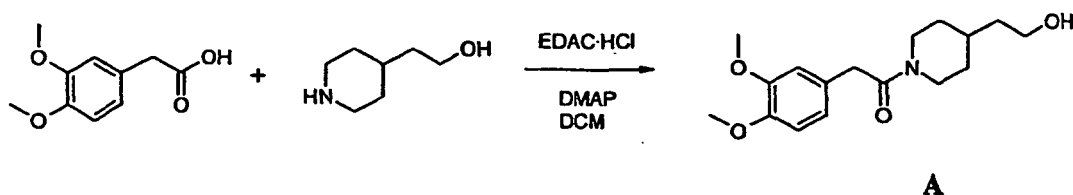
Se ha descubierto que todos los compuestos ilustrados en el presente documento tienen un valor CI_{50} menor de 700 mM en el ensayo de unión al receptor σ_1 .

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los ejemplos marcados con "*" se proporcionan para completar información, pero no son realizaciones de la invención.

* Ejemplo 1

1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(4-clorofenoxi)etil)piperidina

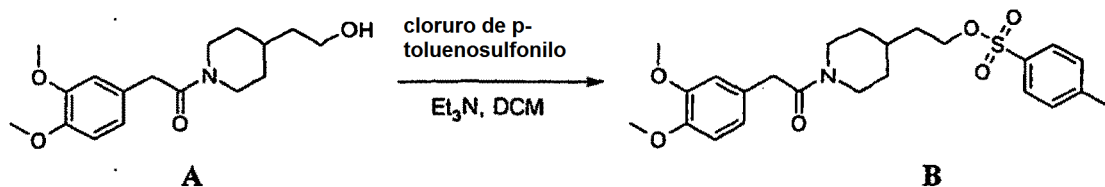
Etapas 1: 2-(3,4-Dimetoxifenil)-1-[4-(2-hidroxi)etil]piperidin-1-il]etanona (A)



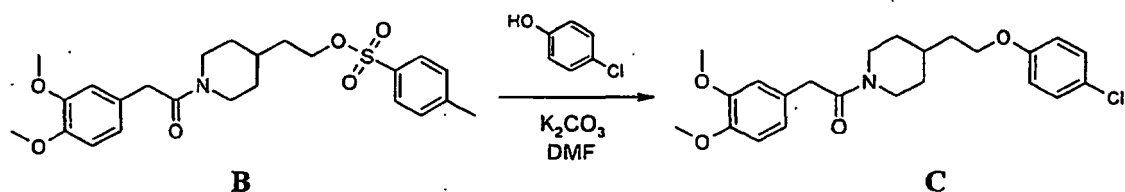
A una solución enfriada con hielo de ácido 3,4-dimetoxifenilacético (7,60 g, 38,7 mmol), *N,N*-dimetilaminopiperidina (DMAP; 11,4 g, 93 mmol) y 4-piperidin-etanol (5 g, 39 mmol) en diclorometano seco (DCM; 80 ml) se le añadió en una porción clorhidrato de *N*-(3-dimetil-aminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDAC-HCl; 9,65 g, 50,3 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de cinco horas, el análisis por HPLC reveló que el ácido 3,4-dimetoxifenilacético se había consumido. La mezcla de reacción se lavó una vez con HCl (ac.) 1 N (90 ml) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía, produciendo el compuesto del título (A; 10,67 g, rendimiento del 90%) en forma de un aceite viscoso. RMN 1 H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,91 (m a, 1H), 1,04 (m a, 1H), 1,44 (c, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,73 (s a, 2H), 2,56 (m a, 1H), 2,92 (m a, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,59 (m a, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

m/z 308 $[M+1]^+$.

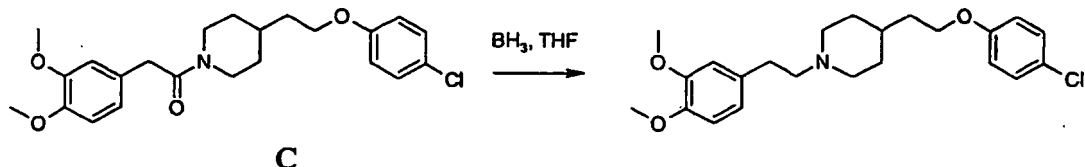
Etapas 2: 2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)-acetil]piperidin-4-il}-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (B)



A una solución de **A** (10,67 g, 34,7 mmol) en DCM seco (100 ml) se le añadió trietilamina (Et_3N ; 7,5 ml, 53,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió en una porción cloruro de p-toluenosulfonilo (10,0 g, 52,4 mmol), y la mezcla se agitó durante cinco minutos. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente según se agitaba durante 12 h. El análisis por TLC reveló que la reacción casi se había completado. La mezcla de reacción se lavó una vez con HCl (ac.) 1 N (100 ml), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía, produciendo el compuesto del título (**B**; 14,2 g, rendimiento del 88%) en forma de un aceite. m/z 462 $[M+1]^+$.

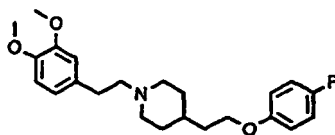
Etapa 3: 1-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]piperidin-1-il}-2-(3,4-dimetoxifenil)-etanona (C)

En un recipiente de reacción de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética, **B** (1,4 g, 3,0 mmol), N,N-dimetilformamida seca (DMF; 11 ml), carbonato potásico (K_2CO_3 ; 1,26 g, 9,1 mmol) y 4-clorofenol (0,78 g, 6,1 mmol) se calentaron a 75 °C durante 15 h. El material de partida se consumió por el análisis por CL. La mezcla de reacción se concentró por calentamiento en una atmósfera de nitrógeno. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se concentró por calentamiento en una atmósfera de nitrógeno, y el residuo se sometió a cromatografía, produciendo el compuesto del título (**C**; 1,22 g, rendimiento del 96%) en forma de un aceite. m/z 418[M+1]⁺.

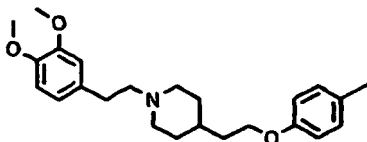
Etapa 4: 1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(4-clorofenoxi)etil)piperidina**Ejemplo 1**

En un recipiente de reacción de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética, **C** (1,22 g, 2,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (THF; 6,7 ml) con agitación. La solución se enfrió a 0 °C, y se añadió lentamente una solución 1,0 M de borano (BH_3) en THF (8,8 ml, 8,8 mmol). Después de 10 minutos, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El análisis por CL reveló el consumo completo de **C**. Se añadió lentamente metanol hasta que el desprendimiento de gas cesó (3-6 ml). La mezcla de reacción se concentró por calentamiento en una atmósfera de nitrógeno. El residuo se sometió a cromatografía, proporcionando el compuesto del título (0,17 g, 15%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,5-1,9 (m, 7H), 2,6-3,0 (m, 8H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,30 (m, 2H). m/z 404 [M+1]⁺.

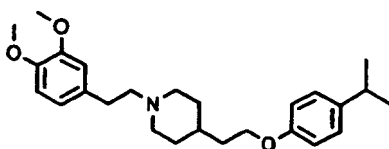
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2*1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(4-fluorofenoxi)etil)piperidina**

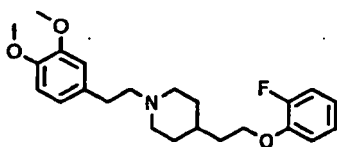
RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,47-1,7 (m, 8H), 2,7-3,1 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 3,75 (t, s, 3H), 3,97 (t, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,09 (t, 2H). m/z 388 [M+1]⁺.

Ejemplo 3*1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(p-toliloxi)etil)piperidina**

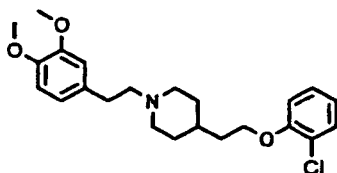
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,9 (m, 7H), 2,20 (s, 3H), 2,6-3,0 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,04 (d, 2H). *m/z* 384 [M+1]⁺.

5 ***Ejemplo 4****1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(4-isopropilfenoxi)etil)piperidina**

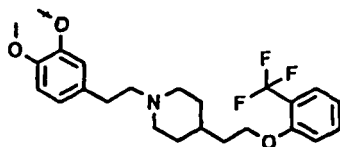
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 6H), 1,5-1,9 (m, 8H), 2,6-3,0 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,09 (t, 1H), 7,16 (m, 2H). *m/z* 388 [M+1]⁺.

Ejemplo 5*4-(2-(2-Fluorofenoxi)etil)-1-(3,4-dimetoxifenetil)piperidina**

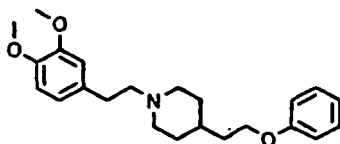
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,9 (m, 8H), 2,6-3,0 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,09 (t, 1H), 7,16 (m, 2H). *m/z* 388 [M+1]⁺.

Ejemplo 6*4-(2-(2-Clorofenoxi)etil)-1-(3,4-dimetoxifenetil)piperidina**

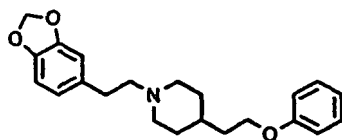
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,54-1,89 (m, 7H), 2,58-2,66 (t, 1H), 2,80-3,03 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,09-4,13 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (d, 1H). *m/z* 404 [M+1]⁺.

Ejemplo 7*4-(2-(2-(Trifluorometil)fenoxi)etil)-1-(3,4-dimetoxifenil)piperidina**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,9 (m, 8H), 2,6-3,0 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,59 (m, 2H). *m/z* 438 [M+1]⁺.

5 ***Ejemplo 8****1-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,4-1,9 (m, 8H), 2,6-3,0 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,72(s, 3H), 3,99 (m, 2H), 6,71 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,84-6,92 (m, 4H), 7,26 (m, 2H). *m/z* 370 [M+1]⁺.

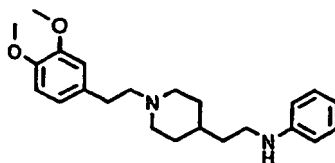
10 ****Ejemplo 9****1-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

El compuesto del título se preparó usando una ruta sintética similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 pero partiendo de un ácido metilendioxfenilacético en lugar de ácido 3,4-dimetoxifenilacético.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,5-1,99 (m, 8H), 2,7-3,0 (m, 7H), 3,98 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 6,91 (m, 3H), 7,25 (t, 2H) *m/z* 354 [M+1]⁺.

Los siguientes compuestos pueden prepararse usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1:

- 4-[2-(4-Cloro-fenoxi)etil]-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidina*
- 4-(2-{1-[2-(3,4-Dimedioxifenil)-etil]piperidin-4-il}etoxi)benzocitrilo*
- 20 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperidina*
- 4-[2-(Bifenil-4-iloxi)etil]-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidina*
- 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)etil]-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidina*
- 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)etil]piperidina*
- 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(4-imidazol-1-ilfenoxi)etil]piperidina*
- 25 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)etil]piperidina*
- 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(2-metoxifenoxi)etil]piperidina*
- 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(2-trifluorometoxifenoxi)etil]piperidina*
- 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)etil]piperidina*
- 4-[2-(3-Cloro-4-metoxifenoxi)etil]-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidina* y
- 30 4-[2-(3,4-Diclorofenoxi)etil]-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidina.*

Ejemplo 10*N-(2-(1-(3,4-Dimetoxifenil)etil)piperidin-4-il)etil)benzenamina**

El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 reemplazando 4-clorofenol por anilina en la Etapa 3:

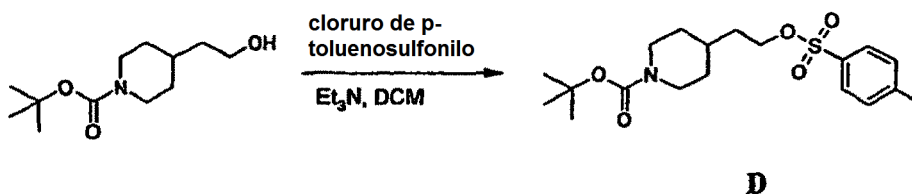
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,9 (m, 8H), 2,6-3,0 (m, 9H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 6,47 (t, 1H), 6,51 (d, 2H), 6,73 9 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,03 (m, 2H). *m/z* 369 [M+1]⁺.

Los siguientes compuestos pueden prepararse usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 10:

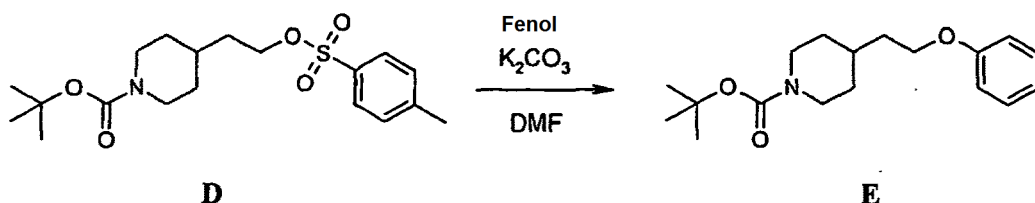
- 10 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(4-fluorofenil)amina*
 (4-Clorofenil)-(2-{1-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-piperidin-4-il}etil)amina*
 4-(2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etilamino)benzocitrilo*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(4-metoxifenil)amina*
 Bifenil-4-il-(2-{1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)amina*
 Benzo[1,3]dioxol-5-il-(2-{1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)amina*
 15 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(4-trifluorometilfenil)-amina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-*p*-tolilamina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(4-isopropilfenil)amina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(4-imidazol-1-il-fenil)-amina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(4-trifluorometoxifenil)amina*
 20 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(2-fluorofenil)amina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(2-metoxifenil)amina*
 (2-Cloro-fenil)-(2-{1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)amina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(2-trifluorometilfenil)-amina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-piperidin-4-il}etil)-(2-trifluorometoxifenil)amina*
 25 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(2-fluoro-4-metoxifenil)amina*
 (2-{1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]piperidin-4-il}etil)-(3-fluoro-4-metoxifenil)amina*
 (3-Cloro-4-metoxifenil)-(2-{1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}-etil)amina* y
 (3,4-Dicloro-fenil)-(2-{1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperidin-4-il}etil)amina.*

Ejemplo 11*1-(2-Metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

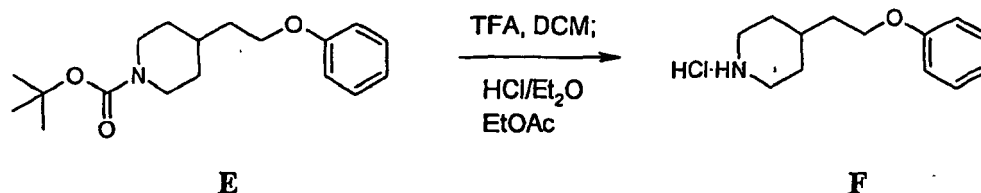
- 30 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etil]piperidina-1-carboxílico (**D**)



- A una solución enfriada con hielo de N-Boc-4-piperidina-etanol (5,0 g, 21,8 mmol) y Et₃N (4,6 ml, 33,0 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió lentamente cloruro de *p*-toluenosulfonilo (6,25 g, 32,8 mmol). Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (40 ml), 10% (p/v) ácido cítrico (ac.) (40 ml) y NaHCO₃ (ac.) saturado (40 ml). La fase de DCM se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo pálido, que se sometió a cromatografía, dando el compuesto del título (7,47 g, rendimiento del 89%) en forma de un aceite transparente e incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,02 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,50-1,57 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,60 (t a, 2H), 4,02 (d a, 2H), 4,06 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

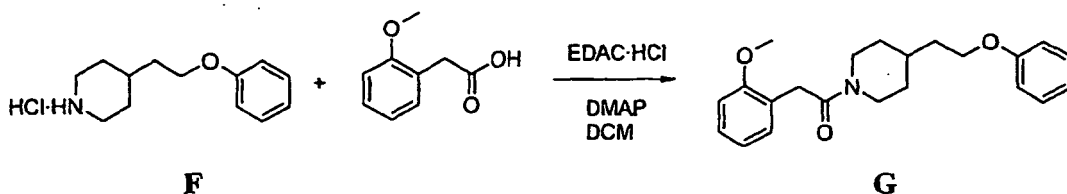
Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (E)

5 A una solución de **D** (8,24 g, 21,5 mmol) en DMF seca (85 ml) se le añadieron carbonato potásico (K_2CO_3 ; 8,9 g, 64 mmol) y fenol (4,0 g, 42,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con K_2CO_3 (ac.) 0,25 M (100 ml) y cloruro sódico saturado (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El aceite resultante se realizó a través de un lecho de sílice para retirar el material muy polar, y por lo tanto una mezcla del compuesto del título y se aisló fenol (7,95 g). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z 205 $[M-CO_2C(CH_3)_3]^+$.

Etapa 3: 4-(2-Fenoxietil)-piperidina, sal clorhidrato (F)

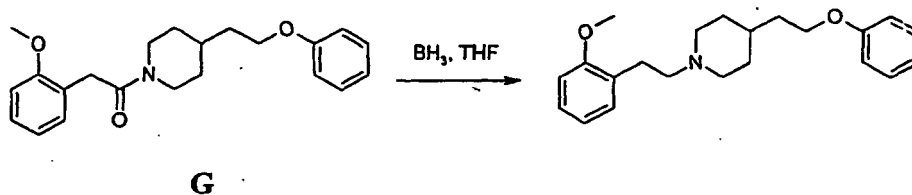
10 A una solución de **E** y fenol (7,95 g, 21,5 mmol **E** de valor teórico) en DCM (80 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml) en una corriente lenta, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El material de partida se consumió mediante el análisis por TLC. La mezcla de reacción se lavó con agua (110 ml), y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (25 ml). Las fases de DCM combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (ac.) saturado (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, dando un aceite (7,32 g). Una porción del aceite (6,60 g) se disolvió en EtOAc (100 ml). Se añadió gota a gota con agitación HCl 2 M en Et_2O (Aldrich; 13,5 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h, se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío, dando **F** (4,0 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,39 (m, 2H), 1,67 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,84 (d a, 2H), 2,83 (c a, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,22 (d a, $J = 12,9$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,90-6,93 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 8,73 (s a, 1H), 8,96 (s a, 1H).

Etapa 4: 2-(2-Metoxi-fenil)-1-[4-(2-fenoxi-etil)piperidin-1-il]etanona (G)

25 A una solución de **F** (0,32 g, 1,3 mmol), ácido (2-metoxifenil)acético (0,26 g, 1,6 mmol) y DMAP (0,55 g, 4,5 mmol) en DCM (6,5 ml) se le añadió EDAC·HCl (0,36 g, 1,9 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por HPLC reveló el consumo completo de **F**. La mezcla de reacción se lavó con HCl (ac.) 1 N (2 x 5 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró por calentamiento en una atmósfera de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z 354 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Clorhidrato de 1-[2-(2-metoxifenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperidina

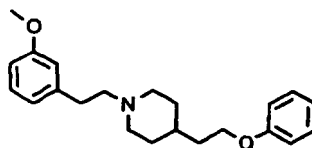
**Ejemplo 11**

A una solución enfriada con hielo del residuo en bruto G (1:3 mmol de valor teórico) en THF seco (3 ml) se le añadió gota a gota BH_3 1,0 M en THF (Aldrich; 4,1 ml, 4,1 mmol). Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 19 h. El análisis por HPLC reveló el consumo completo de G. Se añadió lentamente metanol hasta que el desprendimiento de gas se detuvo (1-3 ml). La mezcla de reacción se concentró por calentamiento en una atmósfera de nitrógeno. El residuo se sometió a cromatografía, proporcionando el compuesto del título (0,35 g, 79% de la Etapa 4).

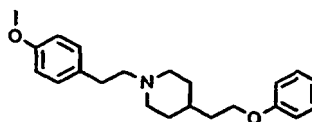
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,5-1,7 (m, 8H), 2,8-3,0 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 6,84-6,95 (m, 5H), 7,13-7,27 (m, 4H).

m/z 3,40 $[\text{M} + 1]^+$.

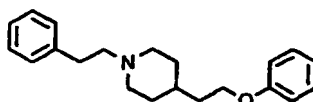
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 11.

Ejemplo 12*1-(3-Metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

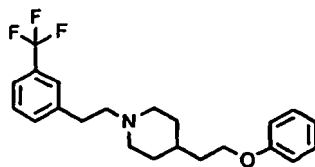
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40-1,80 (m, 7H), 2,10-2,40 (m, 1H), 2,48 (t, 1H), 2,89-3,18 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 6,76-6,97 (m, 6H), 7,21-7,31 (m, 3H). m/z 340 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 13*1-(4-Metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

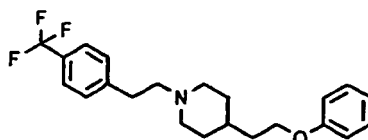
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,40-1,90 (m, 9H), 2,70-3,10 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,90 (d, 3H), 7,13 (t, 2H), 7,23 (m, 2H). m/z 340 $[\text{M} + 1]^+$.

Ejemplo 14*1-Fenetil-4-(2-fenoxietil)piperidina**

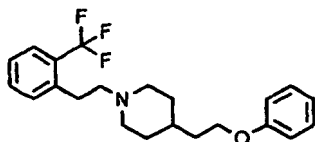
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,5-1,9 (m, 9H), 2,8-3,1 (m, 6H), 4,01 (m, 2H), 6,91 (m, 3H), 7,2-7,3 (m, 7H). m/z

310[M+1]⁺.***Ejemplo 15****1-(3-(Trifluorometil)fenetil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,9 (m, 8H), 2,6-3,7 (m, 7H), 3,97 (m, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 4H). *m/z* 378 [M + 1]⁺.

Ejemplo 16*1-(4-(Trifluorometil)fenetil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

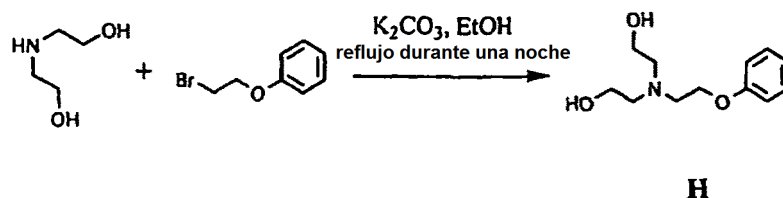
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,4-1,7 (m, 8H), 2,6-3,1 (m, 7H), 3,97 (m, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,64 (t, 2H). *m/z* 378 [M + 1]⁺.

Ejemplo 17*1-(2-(Trifluorometil)fenetil)-4-(2-fenoxietil)piperidina**

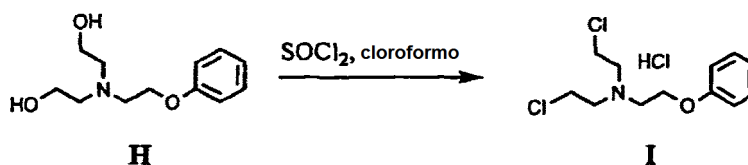
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,7 (m, 8H), 2,7-3,2 (m, 7H), 3,97 (t, 2H), 6,91 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,44 (t, 1N), 7,49 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,68 (d, 1H). *m/z* 378 [M + 1]⁺.

Los siguientes compuestos pueden prepararse usando los mismos procedimientos que para el Ejemplo 11:

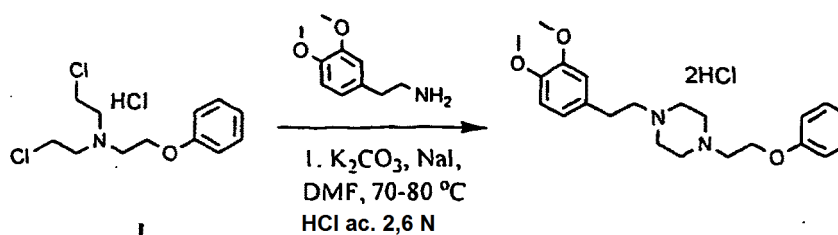
- 1-[2-(2-Fluoro-3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(2-fenoxi-etil)piperidina*
 4-(2-Fenoxietil)-1-[2-(2,3,4-trimetoxifenil)etil]piperidina*
 20 1-[2-(2-Fluorofenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperidina*
 1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperidina*
 1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperidina*
 1-[2-(3,4-Difluorofenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperidina*
 4-(2-Fenoxietil)-1-(2-m-toliletil)piperidina*
 25 1-[2-(3-Clorofenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperidina*
 1-[2-(4-Cloro-3-metoxifenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperidina*
 4-(2-Fenoxietil)-1-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil]piperidina*
 4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidina*
 4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-1-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil]piperidina*
 30 4-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidina*
 4-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-1-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil] piperidina*
 1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletel)-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperidina* y
 1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletel)4-[2-(2-fluorofenoxi)etil]piperidina*.

Ejemplo 18**Diclorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina**Etapa 1: 2-[(2-Hidroxi-etil)-(2-fenoxi-etil)-amino]-etanol (**H**)

5 La mezcla de reacción de 2-(2-hidroxi-etilamino)etanol (32 g, 310 mmol), 1-(2-bromoetoxi)benceno (51 g, 256 mmol) y carbonato potásico (70 g, 512 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, proporcionando el compuesto del título (45 g, 78%).

Etapa 2: Clorhidrato de bis-(2-cloroetil)-(2-fenoxietil)amina (**I**)

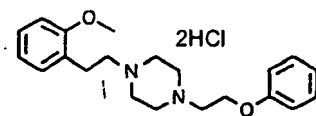
10 A una solución enfriada con hielo de 2-[(2-hidroxi-etil)-(2-fenoxi-etil)-amino]etanol (**H**; 43,9 g, 194 mmol) en cloroformo (140 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (SOCl_2 ; 114,8 g, 965 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h y se concentró. Después, el residuo se suspendió en la mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico. El precipitado se filtró y se secó en una estufa de vacío, proporcionando el compuesto del título
15 cuantitativamente en forma de un cristal de color pardo claro. Después, este producto se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: Diclorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina**Ejemplo 18**

20 La mezcla de reacción de bis-(2-cloroetil)-(2-fenoxietil)amina (0,895 g, 3 mmol), 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (0,548 g, 3 mmol), carbonato potásico (K_2CO_3 ; 1,277 g, 9 mmol), y yoduro sódico (NaI; 0,899 g, 6 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 70-80 °C durante 5 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se suspendió en HCl ac. 6 N (pH = 3-4) y se filtró. Después, la torta
25 de filtro se lavó con acetato de etilo y etanol y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco pálido (330 mg, 23%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,08 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 16H), 4,44 (t, 2H), 6,85-7,05 (m, 6H), 7,32 (m, 2H). m/z 371 [$\text{M}-2\text{HCl}+1$] $^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 18.

Ejemplo 19**Diclorhidrato de 1-(2-metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina**

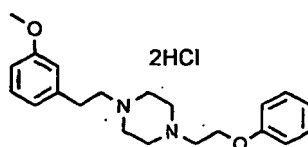


RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,13 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,5-3,9 (m, 13H), 4,45 (t, 2H), 6,90-7,06 (m, 5H), 7,24-7,35 (m, 4H).

m/z 341 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

5 Ejemplo 20

Diclorhidrato de 1-(3-metoxifenil)-4-(2-fenoxietil)piperazina

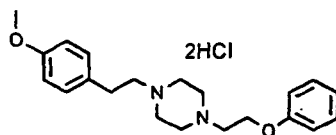


RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,12 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,65-3,95 (m, 13), 4,44 (t, 2H), 6,83-6,91 (m, 3H), 7,01-7,05 (m, 3H), 7,23-7,35 (m, 3H).

10 m/z 341 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

Ejemplo 21

Diclorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-4-(2-fenoxietil)piperazina

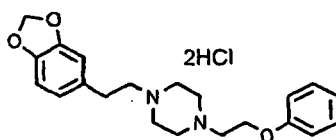


15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,08 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,6-3,0 (m, 13H), 4,45 (t, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).

m/z 341 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

Ejemplo 22

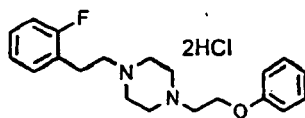
Diclorhidrato de 1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(2-fenoxietil)piperazina



20 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,05 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,6-3,9 (m, 10H), 4,42 (t, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 3H), 7,32 (dd, 2H). m/z 355 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

Ejemplo 23

Diclorhidrato de 1-(2-fluorofenil)-4-(2-fenoxietil)piperazina

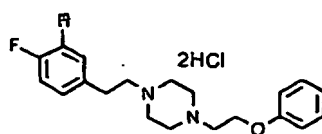


RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,6-3,9 (m, 10H), 4,39 (m, 2H), 6,98-7,21 (m, 5H), 7,30-7,40 (m, 4H).

m/z 329 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

5 Ejemplo 24

Diclorhidrato de 1-(3,4-difluorofenil)-4-(2-fenoxietil)piperazina

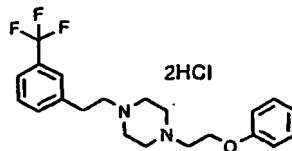


RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,14 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,6-3,9 (m, 10H), 4,43 (t, 2H), 6,98-7,05 (m, 3H), 7,06-7,35 (m, 5H).

10 m/z 347 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$

Ejemplo 25

Diclorhidrato de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-4-(2-fenoxietil)piperazina

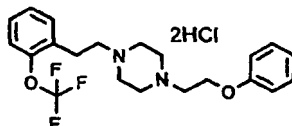


15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,25 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 10H), 4,45 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,55-7,69 (m, 4H).

m/z 379 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

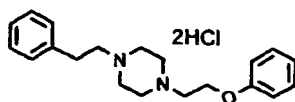
Ejemplo 26

Diclorhidrato de 1-(2-(trifluorometoxi)fenil)-4-(2-fenoxietil)piperazina



20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): δ 3,22 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 10H), 4,43 (t, 2H), 6,99 (m, 3H), 7,27-7,39 (m, 5H), 7,47 (d, 1H).

m/z 395 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

Ejemplo 27*Diclorhidrato de 1-fenetil-4-(2-fenoxietil)piperazina**

RMN ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): δ 3,15 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,7-4,0 (m, 10H), 4,43 (t, 2H), 6,99 (m, 3H), 7,25-7,34 (m, 7H).

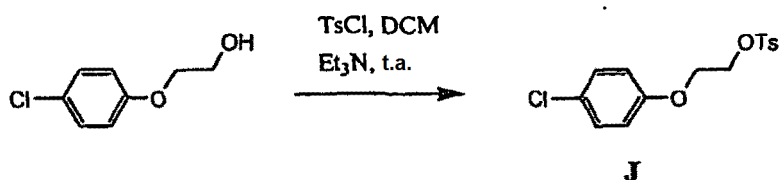
5 m/z 311 $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+$.

Los siguientes compuestos pueden prepararse usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 18:

- 1-[2-(2-Fluoro-3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperazina
- 1-(2-Fenoxietil)-4-[2-(2,3,4-trimetoxifenil)etil]piperazina
- 10 1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperazina
- 1-(2-(4-Fluorofenil)-etil)-4-(2-fenoxietil)piperazina
- 1-(2-Fenoxietil)-4-(2-*m*-toliletil)piperazina
- 1-(2-Fenoxietil)-4-[2-(2-trifluorometil-fenil)etil]piperazina
- 1-(2-Fenoxietil)-4-[2-(4-trifluorometilfenil)etil]piperazina
- 1-(2-Fenoxietil)-4-[2-(3-trifluorometoxifenil)etil]piperazina
- 15 1-[2-(3-Cloro-fenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperazina y
- 1-[2-(3-Cloro-4-metoxifenil)etil]-4-(2-fenoxietil)piperazina.

Ejemplo 28**Diclorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenetil)-4-(2-(4-clorofenoxi)etil)piperazina**

Etapa 1: 4-Metilbencenosulfonato de 2-(4-clorofenoxi)etilo (**J**)

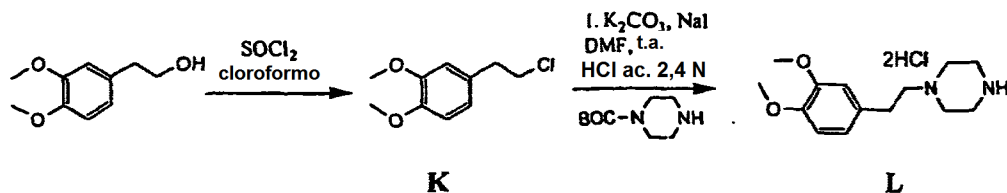


20

A una solución de 2-(4-clorofenoxi)etanol (2,0 g, 11,6 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron secuencialmente Et_3N (5 ml) y cloruro de 4-metil-benceno-1-sulfonilo (TsCl; 2,43 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico al 5% (NaHCO_3) y salmuera y se concentró. El residuo resultante se lavó con hexano, proporcionando el compuesto del título cuantitativamente.

25

Etapa 2: Diclorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenetil)piperazina (**L**) *



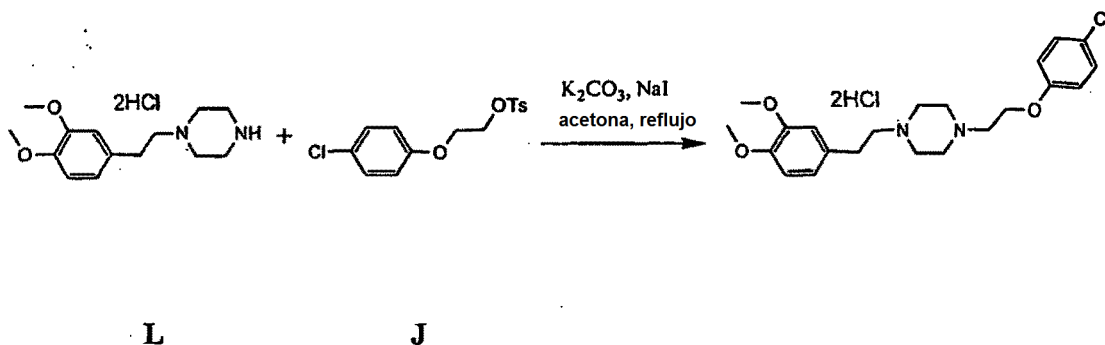
30

La mezcla de reacción de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol (6,0 g, 32,8 mmol) y cloruro de tionilo (19 g, 164 mmol) en cloroformo (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h, se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, proporcionando 4-(2-cloroetil)-1,2-dimetoxibenceno (**K**) cuantitativamente (6,6 g).

Una mezcla de reacción de 4-(2-cloroetil)-1,2-dimetoxibenceno (3,6 g, 17,9 mmol), éster t-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (4,0 g, 21,5 mmol), K_2CO_3 (4,97 g, 36 mmol) y NaI (2,7 g, 18 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se

lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, proporcionando éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-piperazina-1-carboxílico (4,8 g, 76%) que se disolvió en HCl 4 N en dioxano. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se concentró y se secó en una estufa de alto vacío, dando el compuesto del título cuantitativamente.

5 **Etapa 3:** Diclorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenetil)-4-(2-(4-clorofenoxi)etil)piperazina



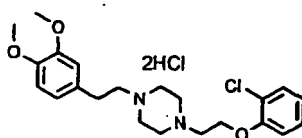
Ejemplo 28

A la solución de diclorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenetil)piperazina (502 mg, 1,55 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-clorofenoxi)etilo (460 mg, 1,4 mmol) en acetona (20 ml) se le añadieron NaI (465 mg, 3,1 mmol) y K_2CO_3 (1,1 g, 7,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 1-(3,4-dimetoxifenetil)-4-(2-(4-clorofenoxi)etil)piperazina que se suspendió en HCl ac. 6 N (pH = 3). El precipitado se filtró, se lavó con etanol frío y se enfrió, proporcionando el compuesto del título (350 mg, 52%).

15 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,96 (m, 2H), 3,4 (m, 12H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,36 (a, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,34 (m, 2H).

Ejemplo 29

Diclorhidrato de 1-(2-(2-clorofenoxi)etil)-4-(3,4-dimetoxifenetil)piperazina



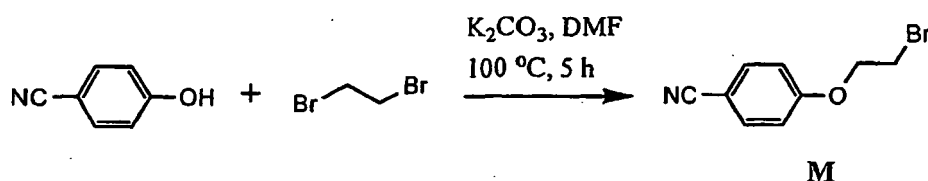
20 El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 28 reemplazando 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-clorofenoxi)etilo por 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-clorofenoxi)etilo en la Etapa 1.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,96 (a, 2H), 3,4 (m, 12H), 3,70 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,44 (a, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,46 (d, 1H).

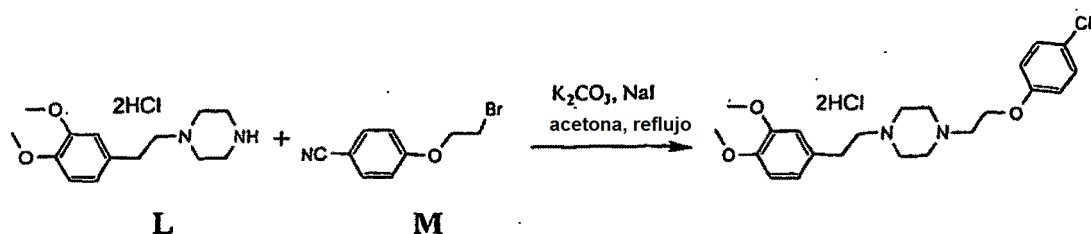
25 m/z 405 [M-2HCl+1] $^+$

Ejemplo 30

Diclorhidrato de 4-(2-(4-(3,4-dimetoxifenetil)piperazin-1-il)etiloxi)benzonitrilo

Etapa 1: 4-(2-Bromoetoxi)benzonitrilo (M)

Una mezcla de reacción de 4-hidroxibenzonitrilo (1,19 g, 10 mmol), 1,2-dibromoetano (9,39 g, 50 mmol) y K_2CO_3 (4,14 g, 30 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 100 °C durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, proporcionando el 4-(2-bromoetoxi)benzonitrilo (1,2 g, 53%).

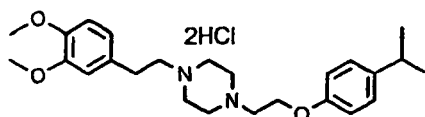
Etapa 2: Diclorhidrato de 4-(2-(4-(3,4-dimetoxifenetil)piperazin-1-il)etilo)benzonitrilo**Ejemplo 30**

El compuesto del título se preparó (rendimiento del 41%) usando los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 28 (Etapa 3) reemplazando 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-clorofenoxi)etil por 4-(2-bromoetoxi)benzonitrilo.

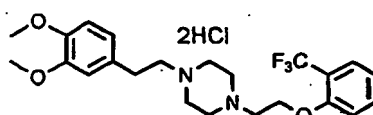
RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 2,95-3,00 (m, 3H), 3,20-3,60 (m, 11H), 3,70 (s, 3H), 7,73 (s, 3H), 4,46 (a, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

m/z 396 $[M-2HCl+1]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30 reemplazando 4-hidroxibenzonitrilo por el fenol sustituido correspondiente.

Ejemplo 31**Diclorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenetil)-4-(2-(4-isopropilfenoxi)etil)piperazina**

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,20(d, 6H), 2,69 (s, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 15H), 4,14 (m, 2H), 6,85-6,97 (m, 5H), 7,18 (c, 2H). m/z 413 $[M-2HCl+1]^+$.

Ejemplo 32**Diclorhidrato de 1-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)etil)-4-(3,4-dimetoxifenetil)piperazina**

25

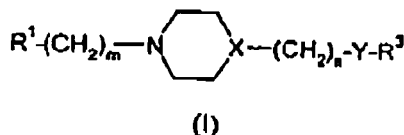
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,09 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,6-4,0 (m, 16H), 4,62 (t, 2H), 6,85-6,96 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,63 (m, 2H). *m/z* 439 [M-2HCl+1]⁺.

Los siguientes compuestos pueden prepararse usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 28 y 30:

- 5 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(4-fluoro-fenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(Bifenil-4-iloxi)etil]-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperazina
 1-(2-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)etil)-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)etil]piperazina
 10 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-(2-p-toliloxietil)piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(4-imidazol-1-ilfenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(4-trifluorometoxifenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(2-fluorofenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(2-metoxifenoxi)etil]piperazina
 15 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(2-trifluorometoxifenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)etil]-4-[2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenoxi)etil]-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperazina
 1-[2-(3,4-Dicloro-fenoxi)etil]-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperazina
 20 1-[2-(4-Isopropoxi-fenil)etil]-4-(2-fenoxi-etil)piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)etil]piperazina
 1-[2-(2-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)etil]piperazina
 1-[2-(2-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)etil]piperazina
 1-[2-(2-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[2-(4-metoxi-fenil)etil]piperazina
 25 1-[2-(4-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[2-(4-metoxi-fenil)etil]piperazina
 1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-iletel)-4-[2-(4-fluoro-fenoxi)etil]piperazina
 1-(2-Fenoxietil)-4-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil]piperazina
 4-(2-{4-[2-(4-Trifluorometoxifenil)etil]piperazin-1-il}etoxi)benzonitrilo
 1-[2-(4-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)etil]piperazina
 30 1-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)propil]-4-(2-fenoxietil)piperazina
 1-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)propil]-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina
 1-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpropil)-4-(2-fenoxietil)piperazina
 1-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilpropil)-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(4-metoxifenil)propil]piperazina
 35 1-[2-(4-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(4-isopropoxifenil)propil]piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propil]piperazina
 1-[2-(4-Fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]piperazina y
 1-[2-(4-t-Butil-fenoxi)etil]-4-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piperazina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

- 5 R^1 representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilendioxi (C1-2), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo (C1-4), un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4) y un grupo haloalcoxi (C1-4);
- m es 2, 3 ó 4;
- 10 X es N;
- n es 2, 3 ó 4;
- Y es O o NR^2 ;
- R^2 es hidrógeno, alquilo (C1-4) o fenilalquilo (C1-4), o es como se define para R^3 ; y
- 15 R^3 representa indan-1-ilo, indan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo o 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente hidroxilo en un átomo de carbono no aromático; un grupo cicloalquilo (C3-6); o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilenodioxi (C1-2), un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (C1-4), un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo ciano; un grupo fenilo, un grupo imidazolilo, un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), y un grupo haloalcoxi (C1-4);
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3,4-trimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-fluoro-3,4-dimetoxifenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 3-trifluorometoxifenilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2-trifluorometoxifenilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo o 4-trifluorometoxifenilo.
5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 representa fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-t-butilfenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-bifenilo, 4-(1-imidazolil)fenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo o 4-trifluorometoxifenilo.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 representa fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-cianofenilo o 2-trifluorometilfenilo.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 representa un grupo 4-fluorofenilo.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que m o n es 2, o tanto m como n son 2.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Y es O o NH.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre:

1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
1-(3-Metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;

1-(4-Metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 1-(2-(Benzo[d[1,3]dioxol-5-il)etil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 1-(3,4-Difluorofenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina;
 1-(3,4-Dimetoxifenetil)-4-(2-(4-clorofenoxi)etil)piperazina;
 4-(2-(4-(3,4-Dimetoxifenetil)piperazin-1-il)etiloxi)benzoniitrilo;
 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Compuesto reivindicado en la reivindicación 1 que se selecciona de:

Diclorhidrato de 1-(4-metoxifenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina; y
 Diclorhidrato de 1-(3-(trifluorometil)fenetil)-4-(2-fenoxietil)piperazina.

12. Compuesto reivindicado en la reivindicación 1, que es 1-[2-(4-fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propil]piperazina o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto reivindicado en la reivindicación 1, que se selecciona de:

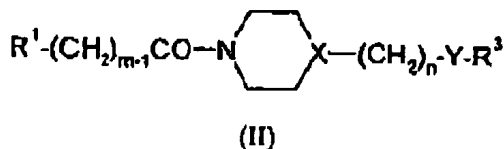
1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)propil]-4-(2-fenoxietil)piperazina
 1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)propil]-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina
 1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-ilpropil)-4-(2-fenoxietil)piperazina
 1-(3-benzo[1,3]dioxol-5-ilpropil)-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina
 1-[2-(4-fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(4-metoxifenil)propil]piperazina
 1-[2-(4-fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(4-isopropoxifenil)propil]piperazina
 1-[2-(4-fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propil]-piperazina
 1-[2-(4-fluoro-fenoxi)etil]-4-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]piperazina

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

14. Compuesto reivindicado en la reivindicación 1, en el cual m es 3.

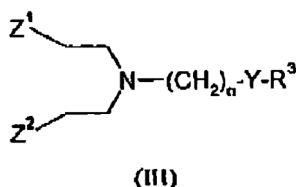
15. Un procedimiento para preparar un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

a) reducir un compuesto de fórmula general (II)

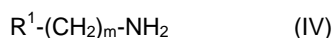


con un agente reductor;

b) para un compuesto de fórmula (I) en el que X es N, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (III)

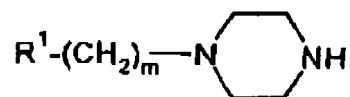


en el que cada uno de Z¹ y Z² representa independientemente un átomo o un grupo saliente, con un compuesto de fórmula general (IV)



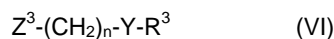
o un compuesto correspondiente en el que uno o dos sustituyentes en R¹ están protegidos; o

c) para un compuesto de fórmula (I) en el que X es N, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V)



(V)

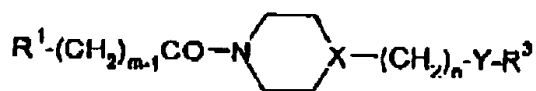
con un compuesto de fórmula general (VI)



en la que Z^3 representa un átomo o un grupo saliente;

- 5 seguido de eliminación de cualquier grupo protector y, opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de fórmula general (II)



(II)

en la que R^1 , m , n , Y y R^3 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal del mismo.

- 10 17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para tratar en un paciente una afección sensible a un modulador de la función de receptores sigma.
- 15 19. Compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en terapia para un sujeto humano o no humano que lo necesite.
20. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible a un modulador de la función de receptores sigma.
21. Compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección sensible a un modulador de la función receptora sigma.