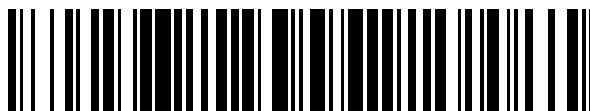


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 848**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44 (2006.01) **C07D 295/125** (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 317/58 (2006.01)

C07D 319/18 (2006.01)

C07D 317/66 (2006.01)

C07D 295/033 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08753270 .1**

96 Fecha de presentación: **30.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2155736**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Compuesto arilpiperazina arilalcanoil carbomoiloxi novedoso, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y método para tratar el dolor, ansiedad y depresión al administrar el compuesto**

30 Prioridad:
14.05.2007 KR 20070046708

45 Fecha de publicación de la mención BOP:
04.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2012

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

72 Inventor/es:
**KWAK, Byong Sung;
MOON, Hong Sik;
YI, Han-Ju;
KANG, Young Soon;
IM, Dae Joong;
CHAE, Eun Hee;
CHAE, Sang Mi y
LEE, Ki Ho**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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).

ES 2 379 848 T3

DESCRIPCIÓN

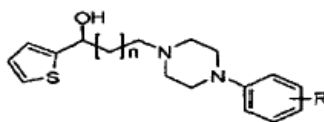
Compuesto arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi novedoso, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y método para tratar el dolor, ansiedad y depresión al administrar el compuesto

Campo Técnico

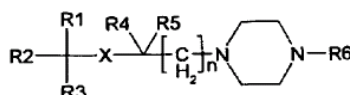
- 5 La presente invención se relaciona con el compuesto arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi novedoso, unas composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y un método para tratar dolor que incluyen dolor agudo, dolor crónico, dolor neurítico, dolor neuropático post-cirugía, dolor por neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor por inflamación, dolor de articulaciones, migraña y similares, ansiedad y depresión en mamíferos al administrar el compuesto a los mamíferos en necesidad del tratamiento.

10 Técnica Antecedente

Hasta ahora se ha probado que los compuestos arilpiperazina son efectivos para una variedad de indicaciones en el campo del sistema nervioso central. En particular, la Patente Estadounidense No. 3002976 reporta que el siguiente compuesto arilpiperazina injertado con tiofeno tiene un efecto farmacológico para tratar la depresión. En esta fórmula, R representa hidrógeno, grupo metilo o halógeno.



- 15 También, se ha sabido que los efectos de la bupiriona y sus compuestos estructuralmente relacionados en el tratamiento de la ansiedad se debe a sus actividades selectivas en el receptor subtipo serotonina (5-hidroxitriptamina: 5HT) representado por un receptor 5-HT1A. En particular, la patente Estadounidense No. 4988814 describe derivados piperazina que muestran afinidad con el receptor 5-HT1A caracterizado como agentes terapéuticos para tratar la depresión y ansiedad.



- 25 en donde, R¹ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R² y R³ son cada uno independientemente alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o R² y R³ se toman juntos para formar polimetileno que tiene átomos de carbono de 2 a 12 o para formar un residuo 5-norbornen-2-ilo con átomos de carbono unidos a los radicales R² y R³; X se selecciona del grupo que consiste de -CO₂-, -OCO-, -OCO₂-, -N(R⁷)CO-, -NHNHCO-, -ON(R⁷)CO-, -CON(R⁷)-, -N(R⁷)CO₂-, -OCON(R⁷)- y -N(R⁷)CON(R⁸) (en donde, R⁷ y R⁸ cada uno selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; fenilo; bencilo; y fenilo o bencilo sustituido por halo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro o perhalometilo); R⁴ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo que tiene átomos de carbono de 1 a 8; hidroxialquilo que tiene átomos de carbono de 1 a 3; fenilo; bencilo; y fenilo o bencilo sustituido por hidroxilo, halo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi que tiene átomos de carbono de 2 a 7, carboxamido, amino, alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o dialquilamino que tiene átomos de carbono de 2 a 12; R⁶ es fenilo, bencilo, 2-, 3- o 4-piridinilo, 2-pirimidinilo o 2-pirazinilo que se puede sustituir mediante por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi que tiene átomos de carbono de 2 a 7, carboxamido, amino, alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y dialquilamino que tiene átomos de carbono de 2 a 12; n es un entero seleccionado del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5, dado que R⁶ no es 2-pirimidinilo cuando X es -CON(R⁷)- (en donde, R⁷ es alquilo), y R⁶ no es 3,5-di (trifluorometil) fenilo cuando X es CO₂, R¹, R² y R³ son metilo y n es 1.

- 40 Los presentes inventores han confirmado que una estructura arilpiperazina se correlaciona con un efecto para tratar dolor así como también ansiedad y depresión, que conduce a búsquedas comprensivas en la estructura arilpiperazina, y se encuentra que los compuestos arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi novedosos tienen un efecto médico en diversos modelos de animal que inducen dolor. En particular, los presentes inventores han encontrado que los compuestos arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi novedosos muestran sus efectos terapéuticos para tratar un amplio alcance de los dolores que incluyen dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones, migraña y similares,

ansiedad y depresión. Por lo tanto, la presente invención se completa sobre la base de los hechos mencionados anteriormente.

Descripción de la Invención

Problema Técnico

- 5 Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto derivado arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi novedoso y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo.

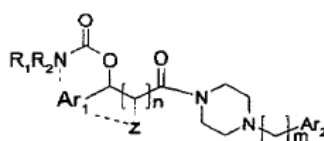
Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar el dolor, ansiedad o depresión que incluye una cantidad efectiva del compuesto.

- 10 Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto para uso en el método para tratar el dolor, ansiedad o depresión en mamíferos al administrar una cantidad efectiva del compuesto a los mamíferos en necesidad del tratamiento del mismo.

Solución Técnica

- 15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto derivado arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi que tiene características enantioméricas o racémicas abundantes, representadas por la siguiente Fórmula 1, y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo:

Fórmula 1



en donde, --- puede formar selectivamente un anillo cíclico;

- 20 R₁ y R₂ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y fenetilo, o R y R₂ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 5 o de 6 miembros o R₁ o R₂ se pueden tomar juntos con Ar₁ para formar un anillo bicíclico;

- 25 Ar₁ se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tionilo, metilenodioxifenilo, y fenilo que se puede sustituir mediante por lo menos un sustituyente idéntico o diferente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno tal como F, Cl y Br, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, y trifluorometilo;

Z es hidrógeno o flúor, o se pueden tomar juntos con Ar₁ para formar un anillo bicíclico;

- 30 Ar₂ se selecciona del grupo que consiste de fenilo, metilenodioxifenilo, piridina, pirimidina, naftilo, bis (fluoro fenil)metilo y quinoxalina, todos los cuales se pueden sustituir mediante por lo menos un sustituyente idéntico o diferente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, acetilo, t-butilacetilo, trifluorometilo, amino, y acetato;

n es un entero de 1 o 2; y

m es un entero que varía de 0 a 2.

- 35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para tratar el dolor, ansiedad o depresión que incluye una cantidad efectiva del compuesto que tiene características enantioméricas o racémicas abundantes.

De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona el compuesto para uso en un método para tratar el dolor, ansiedad o depresión en mamíferos al administrar a los mamíferos en necesidad del tratamiento del mismo una cantidad efectiva del compuesto que tiene características enantioméricas o racémicas abundantes.

Efectos Ventajosos

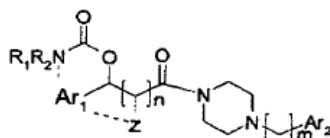
Como se describió anteriormente, el compuesto derivado arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi, y sales e hidratos del mismo de acuerdo con la presente invención se puede utilizar efectivamente como un agente terapéutico para tratar dolor que incluye dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor por neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones y migraña y similares, ansiedad y depresión.

Mejor Modo Para Llevar a Cabo la Invención

Aquí adelante, la presente invención se describirá en más detalle.

La presente invención se relaciona con un compuesto derivado de arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi que tiene características enantioméricas o racémicas abundantes, representadas por la siguiente Fórmula 1, y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo:

Fórmula 1



en donde, --- puede formar selectivamente un anillo cíclico;

R₁ y R₂ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y fenetilo, o R₁ y R₂ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 5 o de 6 miembros o R₁ o R₂ se pueden tomar juntos con Ar₁ para formar un anillo bicíclico;

Ar se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tionilo, metilenodioxifenilo, y fenilo que se puede sustituir mediante por lo menos un sustituyente idéntico o diferente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno tal como F, Cl y Br, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, y trifluorometilo;

Z es hidrógeno o flúor, o se pueden tomar juntos con Ar para formar un anillo bicíclico;

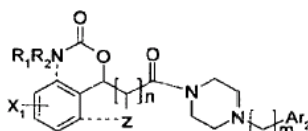
Ar₂ se selecciona del grupo que consiste de fenilo, metilenodioxifenilo, piridina, pirimidina, naftilo, bis (fluoro fenil)metilo y quinoxalina, todos los cuales se pueden sustituir mediante por lo menos un sustituyente idéntico o diferente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, halógeno, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, acetilo, t-butilacetilo, trifluorometilo, amino, y acetato;

n es un entero de 1 o 2; y

m es un entero que varía de 0 a 2.

También, la presente invención se relaciona con un compuesto representado por la siguiente Fórmula 2, y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo:

Fórmula 2

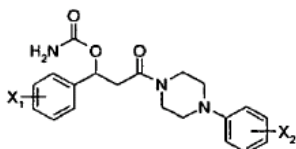


en donde, R₁, R₂, Z, Ar₂, n y m son como se define en la Fórmula 1; y X₁ es por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, halógenos tal como F, Cl y Br, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, y trifluorometilo,

dado que, cuando X_1 es por lo menos dos seleccionados de los grupos, los dos sustituyentes pueden ser idénticos a, o diferentes entre sí.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con un compuesto representado por la siguiente Fórmula 3, y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo:

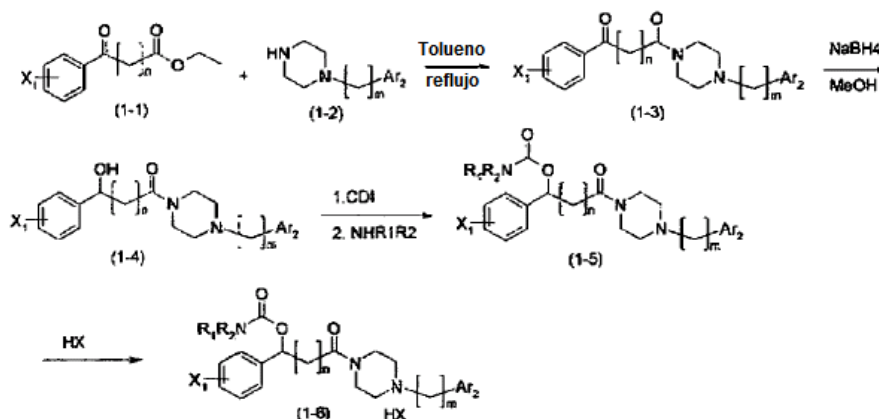
Fórmula 3



en donde, X_1 , R_1 , R_2 , Z , Ar_2 , n y m se definen como anteriormente; y X_2 es por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, halógeno, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, acetilo, t-butilacetilo, trifluorometilo, amino, acetato, y acetato, dado que, cuando X_2 es por lo menos dos seleccionados de los grupos, los dos sustituyentes pueden ser idénticos a, o diferentes entre sí.

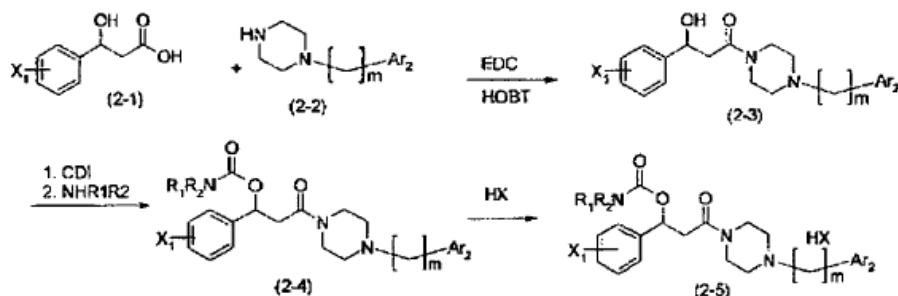
Los compuestos de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención se pueden sintetizar químicamente como en los siguientes Esquemas 1 y 2. Sin embargo, estos se describen para el propósito solo de ilustración, y la presente invención no se limita particularmente.

En los siguientes Esquemas, HX representa ácidos que pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con un compuesto que tiene átomos de nitrógeno básicos. Los ácidos incluyen, por ejemplo, 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 bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroximetanosulfónico y ácido hidroxietanosulfónico, pero la presente invención no se limita particularmente a esto. Los ácidos adicionales se pueden referir a la literatura ["Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66 (1): 1-19]. La preparación del compuesto de la presente invención se lleva a cabo en un medio de reacción que se puede ilustrar como un solvente de éter (tetrahidrofurano, etiléter, propiléter, isopropiléter, y butiléter), un solvente de alcohol (metanol, etanol, y alcohol isopropílico), un solvente de éster (acetato de etilo), un solvente de hidrocarburo halogenado (diclorometano, cloroformo) y mezclas de los mismos.



Acetofenona sustituido por X_1 como se muestra en el Esquema 1 y un compuesto (1-2) se ponen en refluxo en un solvente de tolueno para sintetizar un compuesto (1-3). El compuesto (1-3) se reduce con borohidruro de sodio ($NaBH_4$) para obtener un intermedio de alcohol (1-4), y el intermedio de alcohol (1-4) se hace reaccionar con 1,1-carbonildiimidazol (CDI), y luego con diversas aminas (NHR_1R_2) para obtener un compuesto (1-5). En el Esquema 1, HX representa el ácido que puede producir sales farmacéuticamente disponibles con amina básica. De acuerdo con el Esquema 1, el compuesto (1-5) se disuelve en un medio de reacción tal como un solvente de éter (tetrahidrofurano, etiléter), un solvente éster (acetato de etilo), un solvente de hidrocarburo halogenado (diclorometano, cloroformo), o similares, y se agrega lentamente el HX correspondiente para obtener un compuesto de sal (1-6). En particular, se preparan de manera general ácido clorhídrico y sal de metanosulfonato, y se miden sus efectos medicinales. También, el producto de reacción (1-5) o (1-6) preparado en el Esquema 1 se obtiene en la forma del compuesto racémico.

Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, se someten ácido 3-hidroxi-3-fenilpropiónico sustituido por X_1 y un compuesto fenilpiperazina (2-2) a una reacción de unión en la presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida/1-hidroxi benzotriazol (EDC/HOBT) para sintetizar un compuesto amida (2-3). El compuesto amida (2-3) se hace reaccionar con 1,1'- carbonildiimidazol (CDI), y luego se hace reaccionar con diversas aminas (NHR_1R_2) para obtener un compuesto (2-4) y su sal (2-5).

La estereoquímica del producto de reacción (2-5) depende solo del material de partida (2-1); es decir, se obtiene un producto de reacción que tiene solo el enantiómero (S) del material de partida (2-1) que tiene un enantiómero (S), y se obtiene un producto de reacción que tiene solo un enantiómero (R) del material de partida (2-1) que tiene un enantiómero (R).

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva del compuesto para tratar el dolor, ansiedad o depresión. Aquí, la composición farmacéutica incluye, como un componente activo, por lo menos un compuesto entre los compuestos como se menciona en esta solicitud, y la composición de acuerdo con la presente invención puede incluir cualquier combinación de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular específicamente debido a que esta se puede administrar por medio de cualquier forma, tal como rutas adecuadas de administración. Aquí, las rutas adecuadas de administración, por ejemplo, pueden incluir las rutas oral, rectal, nasal, pulmonar, local, percutánea, intracisternal, intraperitoneal, vaginal, y parenteral (que incluye las rutas subcutáneas, intramuscular, intratecal, intravenosa y transdérmica). La composición farmacéutica de la presente invención se administra preferiblemente por medio de la ruta oral. Las rutas preferidas de administración, por supuesto, variarán dependiendo de una variedad de factores, que incluyen las condiciones generales y edad del sujeto que se va a tratar, la severidad de las afecciones que se van a tratar, y los componentes activos seleccionados, etc.

Las preparaciones farmacéuticas formuladas de acuerdo con la presente invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de administración, tal como formas adecuadas de un comprimido, una cápsula, un polvo, un gránulo, un glóbulo, un trocisco, una grajea, una píldora o lozenge, una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite, un elixir, un jarabe, etc., o se administra parenteralmente en la forma de inyecciones. Otras composiciones farmacéuticas que se pueden administrar parenteralmente incluyen una dispersión, una suspensión y una emulsión, así como también polvos estériles incluidos en una solución de inyección estéril o dispersión antes de uso. Se considera que una formulación de para inyección de depósito también se incluye dentro del alcance de la presente invención. Otras formas adecuadas de administración incluyen un supositorio, un rociador, un ungüento, una crema, una gelatina, un inhalante, un parche para la piel, etc. La composición de acuerdo con la presente invención se puede formular de acuerdo con diversos métodos conocidos en la técnica. También, se pueden utilizar aquí portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente disponible u otros aditivos, que se utilizan en general en la técnica.

El portador que se utiliza de manera general en las formulaciones incluye, pero no se limita particularmente a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma acacia, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, povidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, metil hidroxibenzoato, propil hidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio, aceite mineral, etc. La composición de la presente invención puede incluir adicionalmente un conservante, un compuesto que mejora la estabilidad, un compuesto que mejora/regula la viscosidad, un compuesto que mejora la solubilidad, un endulzante, un tinte, un compuesto que mejora el sabor, una sal que induce osmosis, un regulador, un antioxidante, etc.

Cuando los compuestos mencionados anteriormente muestran un efecto deseado para tratar el dolor, ansiedad o depresión, se pueden utilizar compuestos en la forma de solvatos, ésteres, estereoisómeros, etc. que incluyen

compuestos libres, sales e hidratos farmacéuticamente disponibles. También, los compuestos mencionados anteriormente se incluyen en el alcance de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, las sales farmacéuticamente disponibles pueden incluir sales de adición ácidas farmacéuticamente disponibles. Las sales de adición ácida farmacéuticamente disponibles se pueden obtener a partir de ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodídrico, ácido nitroso y ácido fosforoso; y ácidos orgánicos no tóxicos tal como mono y dicarboxilato alifático, alcanato sustituido por fenilo, alcanato hidroxilo y alcandioato, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos; y similares. Ejemplos específicos de las sales farmacéuticamente disponibles incluyen, pero no se limitan particularmente a, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrógeno de fosfato, dihidrógeno de fosfato, metafosfato, cloruro pirofosfato, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propionato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, benenosulfonato, toluenosulfonato, clorobenenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metano sulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato y mandelato. Particularmente, se prefieren ácido clorhídrico y metano sulfonato.

La presente invención proporciona compuestos para uso en el método para tratar el dolor, ansiedad o depresión en mamíferos, caracterizado porque una cantidad efectiva del compuesto se administra a los mamíferos en necesidad del tratamiento del mismo.

El dolor, que se puede tratar mediante el compuesto de la presente invención, incluye un rango amplio de dolores tal como dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor por neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones, migraña y similares, ansiedad y depresión.

En general, la composición farmacéutica de la presente invención se administra con un componente activo como una dosis unitaria que varía de aproximadamente 20 a 500 mg. La dosis diaria total se puede administrar de manera general en la cantidad que varía de aproximadamente 10 a 7000 mg, y preferiblemente de 20 a 3500 mg del compuesto activo de la presente invención. Sin embargo, el compuesto activo también se puede administrar a una cierta cantidad del rango de dosis bajo la investigación general de las condiciones de los pacientes, y también en consideración de la actividad de agentes que se van a administrar. En este caso, la cantidad de dosis óptima de tales agentes en las afecciones particulares se debe determinar mediante experimentaciones de rutina.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en una dosis única o múltiples dosis diarias, y la dosis del compuesto se puede dividir preferiblemente en cuatro veces por día. El compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación de un portador farmacéuticamente disponible o un excipiente. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede formular en un portador o un diluyente farmacéuticamente disponible, así como también en un complemento y un excipiente que se conocen ampliamente en la técnica. Por motivos de conveniencia, las formulaciones pueden estar presentes en dosificaciones adecuadas para tal administración al utilizar los métodos conocidos en el campo de la farmacología.

Modo para la Invención

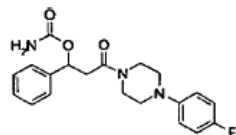
Adelante, se describirán en detalle las realizaciones de ejemplo de la presente invención. Sin embargo, cabe entender que la descripción propuesta aquí es un ejemplo muy preferible para el propósito solo de ilustración, que no está destinado a limitar el alcance de la invención.

1. Síntesis de compuestos arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi

Ejemplo 1: 3-[4- (4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

Se disuelven benzoilacetato de etilo (2.887 mmol) y 4-fluorofenilpiperazina (2.887 mmol) en tolueno, y se ponen en reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se concentra bajo presión reducida, y se disuelve en metanol, y se enfría a 0° C, y luego se agrega en forma de gotas borohidruro de sodio (2.887 mmol) a la mezcla resultante. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua, y luego se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra bajo presión reducida. La mezcla resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo = 1:1) para obtener un compuesto. El compuesto preparado se disuelve en tetrahidrofurano (10 mL), y se agrega 1,1'-carbodiimidazol (5 mmol) a la mezcla resultante. Luego, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y se agrega hidróxido de amonio excesivo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae varias veces con

acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

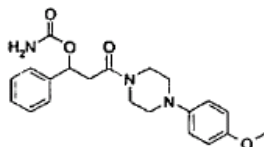


- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.03 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.73 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.38 (m, 5H).

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 60 se preparan en la misma forma como en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan diferentes materiales de partida en los Ejemplos 2 a 60.

Ejemplo 2: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

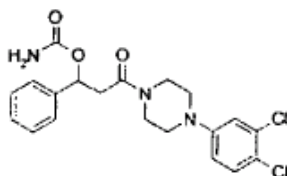
- 10 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 4-metoxifenilpiperazina.



^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 3.00 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.79 (m, 5H), 4.82 (br, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.38 (m, 5H).

- 15 **Ejemplo 3: 3-[4- (3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo -1-fenil-propil éster de ácido carbámico**

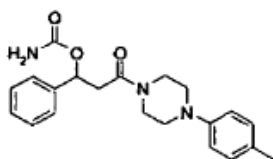
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,4-diclorofenilpiperazina.



- 20 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.40 (m, 6H)

Ejemplo 4: 3-oxo-1-fenil-3- (4-p-tolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

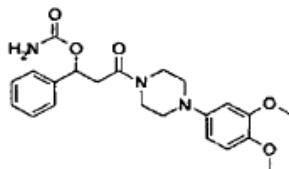
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 4-metilfenilpiperazina.



- 25 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.30 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 3.05 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.77 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.38 (m, 5H).

Ejemplo 5: 3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-éster de ácido carbámico

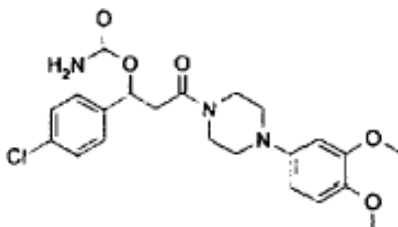
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,4-dimetoxifenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.04 (m, 5H), 3.61 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.88 (d, 6H), 4.77 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.41 (m, 5H)

Ejemplo 6: 1-(4-cloro-fenil)-3-[4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil éster de ácido carbámico

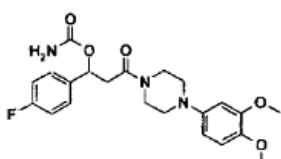
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-clorobenzoilacetato y 3,4-dimetoxifenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.01 (m, 5H), 3.61 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.86 (d, 6H), 4.84 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.35 (s, 4H)

Ejemplo 7: 3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propil éster de ácido carbámico

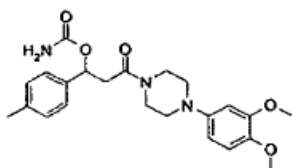
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-fluorobenzoilacetato y 3,4-dimetoxifenilpiperazina.



- 15 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.01 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.86 (d, 6H), 4.92 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.38 (t, 2H)

Ejemplo 8: 3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-p-tolil-éster de ácido carbámico

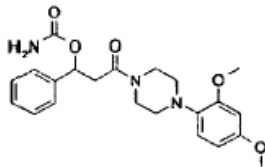
- 20 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-metilbenzoilacetato y 3,4-dimetoxifenilpiperazina.



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.35 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 3.04 (m, 5H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.88 (d, 6H), 4.67 (br, 2H), 6.11 (t, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.32 (d, 2H)

Ejemplo 9: 3-[4- (2,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

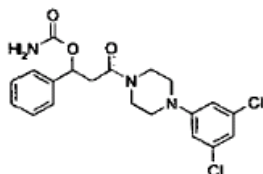
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 2,4-dimetoxifenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.89 (m, 6H), 3.59 (m, 2H), 3.82 (m, 8H), 4.98 (br, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.35 (m, 5H)

Ejemplo 10: 3-[4- (3,5-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

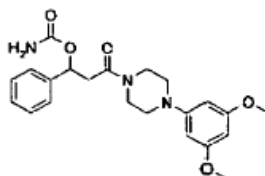
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,5-diclorofenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.13 (m, 5H), 3.56 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.76 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.39 (m, 5H)

Ejemplo 11: 3-[4- (3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

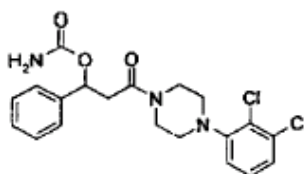
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,5-dimetoxifenilpiperazina.



- 15 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.11 (m, 5H), 3.56 (m, 2H), 3.80 (m, 8H), 4.79 (br, 2H), 6.08 (m, 4H), 7.39 (m, 5H)

Ejemplo 12: 3-[4- (2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

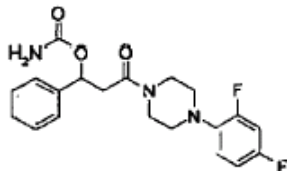
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 2,3-diclorofenilpiperazina.



- 20 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.96 (m, 6H), 3.62 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.73 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.31 (m, 7H)

Ejemplo 13: 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

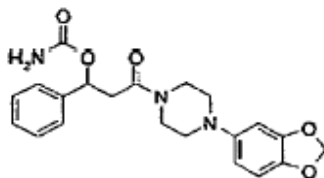
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 2,4-difluorofenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.95 (m, 6H), 3.61 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.69 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.35 (m, 5H)

Ejemplo 14: 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

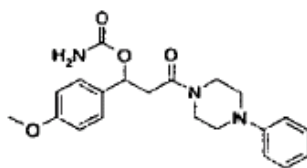
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,4-metilenodioxifenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.98 (m, 6H), 3.59 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.71 (br, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.40 (m, 5H)

Ejemplo 15: 1-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

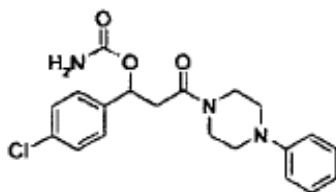
- 15 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-metoxibenzoilacetato y fenilpiperazina.



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.11 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.01 (br, 2H), 6.08 (t, 1H), 6.91 (m, 5H), 7.33 (m, 4H)

Ejemplo 16: 1-(4-cloro-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

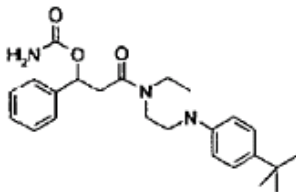
- 20 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-clorobenzoilacetato y fenilpiperazina.



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.14 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.12 (t, 1H), EP 2 155 736 B1 12 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 6.94 (m, 3H), 7.33 (m, 6H)

Ejemplo 17: 3-[4- (4-tert- butil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

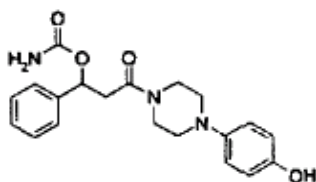
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 4-tert- butilfenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 1.32 (s, 9H), 2.82 (dd, 1H), 3.08 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.68 (br, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.35 (m, 7H)

Ejemplo 18: 3-[4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo -1-fenil-propil éster de ácido carbámico

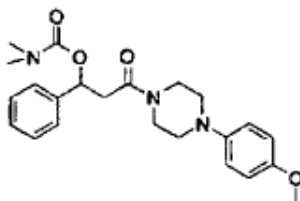
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 4-hidroxifenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, DMSO) d: 2.82 (m, 6H), 3.56 (m, 4H), 5.93 (t, 1H), 6.51 (br, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.37 (m, 5H), 8.88 (s, 1H)

Ejemplo 19: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido dimetil- carbámico

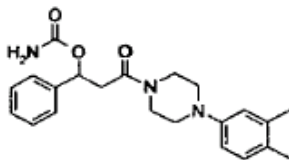
- 15 Se disuelven benzoilacetato de etilo (2 mmol) y 4-metoxifenilpiperazina (2 mmol) en tolueno, y se ponen en reflujo durante 24 horas. La mezcla resultante se concentra bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo, y el compuesto crudo se disuelve en metanol, y se enfría a 0° C. Luego, se agrega en forma de gotas borohidruro de sodio (2 mmol) a la mezcla resultante. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra bajo presión reducida, se diluye con agua, y luego se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1) para obtener un compuesto. El compuesto preparado se disuelve en tetrahidrofurano (8 mL), y se agrega 1,1'-carbodiimidazol (4 mmol) a la mezcla resultante. Luego, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y se agrega dimetilamina excesiva a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.



- 30 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.95 (m, 12H), 3.60 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.18 (t, 1H), 6.87 (m, 4H), 7.39 (m, 5H)

Ejemplo 20: 3-[4- (3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

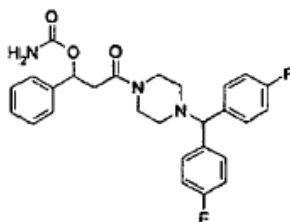
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,4-dimetilfenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.83 (dd, 1H), 3.07 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.72 (br, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.38 (m, 5H)

Ejemplo 21: 3-{4-[bis- (4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

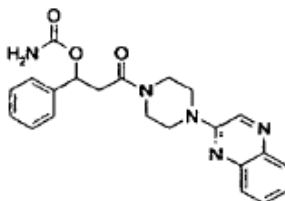
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 4,4'-difluorobisfenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.30 (m, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.99 (br, 2H), 6.07 (t, 1H), 6.99 (t, 4H), 7.33 (m, 9H)

Ejemplo 22: 3-oxo-1-fenil-3- (4-quinoxalin-2-il-piperazin -1-il)-propil éster de ácido carbámico

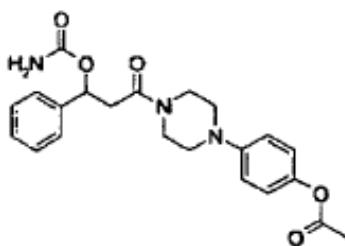
- 15 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 2-piperazin-1-il-quinoxalina.



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.77 (m, 8H), 4.71 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.71 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.59 (s, 1H)

Ejemplo 23: 4-[4- (3-carbamoiiloxi-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-fenil éster de ácido acético

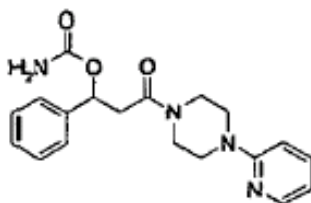
- 20 El compuesto 3-[4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico (2 mmol) preparado en el Ejemplo 18 se disuelve en tetrahidrofurano 25 mL, y trietilamina (2.4 mmol) y cloruro de acetilo (2.4 mmol) se agregan a la mezcla. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.
- 25



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.28 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 3.04 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.95 (br, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.38 (m, 5H)

Ejemplo 24: 3-oxo-1-fenil-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

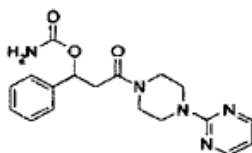
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 2-piperazin-1-il-piridina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.83 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.50 (6, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.76 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 6.67 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 8.20 (m, 1H)

10 **Ejemplo 25: 3-oxo-1-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-piperazin -1-il)-propil éster de ácido carbámico**

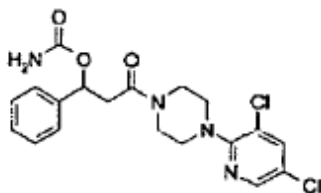
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 2-piperazin-1-il-pirimidina.



- 15 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.84 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.76 (m, 6H), 4.73 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.41 (m, 5H), 8.33 (d, 2H)

Ejemplo 26: 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

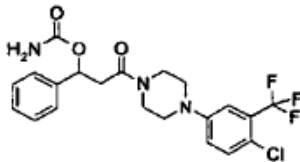
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 1-(3,5-dicloro-piridina-2-il)piperazina.



- 20 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.89 (br, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)

Ejemplo 27: 3-[4- (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

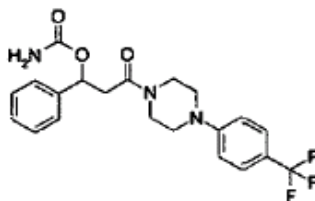
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3-cloro-4-trifluorometilfenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.86 (dd, 1H), 3.11 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.75 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (m, 6H)

Ejemplo 28: 3-oxo-1-fenil-3-[4- (4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

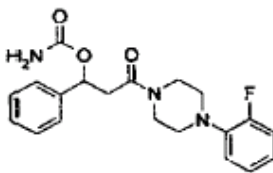
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 4-trifluorometilfenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.24 (m, 5H), 3.62 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.65 (br, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.52 (d, 2H)

Ejemplo 29: 3-[4- (2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

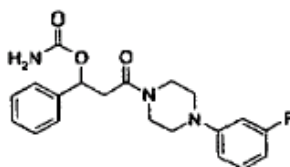
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 2-fluorofenilpiperazina.



- 15 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.84 (dd, 1H), 3.04 (m, 5H), 3.62 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.76 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 7.04 (m, 4H), 7.39 (m, 5H)

Ejemplo 30: 3-[4- (3-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

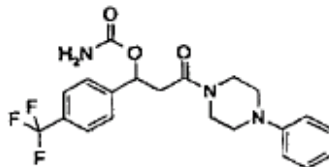
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3-fluorofenilpiperazina.



- 20 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.84 (dd, 1H), 3.13 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.78 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.62 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.41 (m, 5H)

Ejemplo 31: 3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico

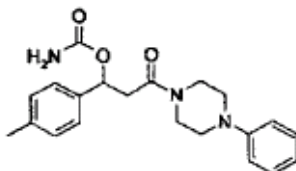
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-trifluorometilbenzoilacetato y fenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.84 (m, 1H), 3.13 (m, 5H), 3.62 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.92 (br, 2H), 6.22 (t, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.63 (m, 4H)

Ejemplo 32: 3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-p-tolil-propil éster de ácido carbámico

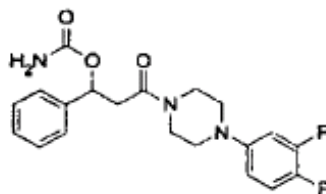
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-metilbenzoilacetato y fenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.11 (m, 5H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.71 (br, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.30 (m, 6H)

Ejemplo 33: 3-[4-(3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

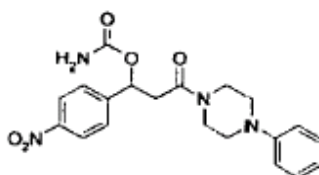
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,4-difluoro fenilpiperazina.



- 15 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.03 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.76 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.68 (m, 2H), 7.05 (q, 1H), 7.40 (m, 5H)

Ejemplo 34: 1-(4-nitro-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

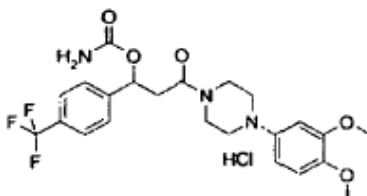
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-nitrobenzoilacetato y fenilpiperazina.



- 20 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.15 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.93 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.22 (d, 2H)

Ejemplo 35: 3-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1- (4-trifluorometil-fenil)- propil éster de ácido carbámico; clorhidrato

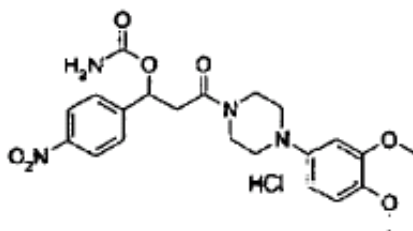
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-ttrifluorometilbenzoilacetato y 3,4-dimetoxi fenilpiperazina. El compuesto del título preparado se disuelve en diclorometano, y se agrega una solución de HCl/éter saturada a la mezcla resultante para obtener clorhidrato del compuesto del título.



¹H RMN (200MHz, DMSO) d: 2.90 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 6.00 (m, 1H), 6.60 (br, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.75 (d, 2H)

Ejemplo 36: 3-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1- (4-nitro-fenil)-3-oxo-propil éster de ácido carbámico; clorhidrato

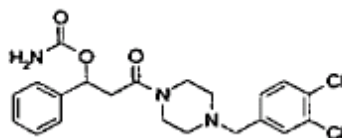
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-4-nitrobenzoilacetato y 3,4-dimetoxi fenilpiperazina. El compuesto del título preparado se disuelve en diclorometano, y se agrega una solución de HCl/éter salurada a la mezcla resultante para obtener clorhidrato del compuesto del título.



¹H RMN (200MHz, DMSO) d: 2.96 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (m, 4H), 6.05 (m, 1H), 6.64 (br, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.24 (d, 2H)

Ejemplo 37: 3-[4- (3,4-dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

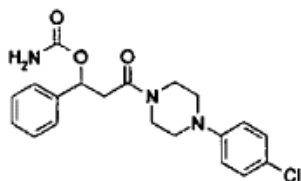
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,4-dicloro bencil piperazina.



¹H RMN (200MHz, CDC13) d: 2.37 (m, 4H), 2.77 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 4.74 (br, 2H), 6.11 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.39 (m, 5H)

Ejemplo 38: 3-[4- (4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

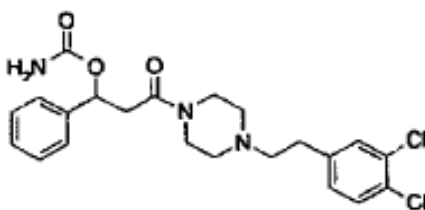
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 4-cloro fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.07 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.38 (m, 7H)

Ejemplo 39: 3-{4-[2- (3,4-dicloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

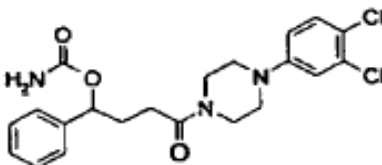
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de benzoilacetato de etilo y 3,4-dicloro fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.50 (m, 6H), 2.76 (m, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.70 (br, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.38 (m, 7H)

10 **Ejemplo 40: 4-[4- (3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1-fenil-butil éster de ácido carbámico**

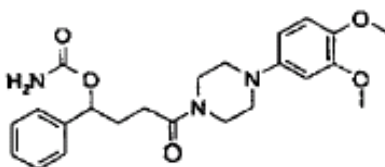
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4-oxo-4-fenil-butil éster y 3,4-dicloro fenilpiperazina.



- 15 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.26 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.72 (br, 2H), 5.76 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.37 (m, 6H)

Ejemplo 41: 4-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

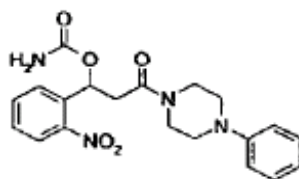
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4-oxo-4-fenil-butil éster y 3,4-dimetoxifenilpiperazina.



- 20 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.22 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.91 (br, 2H), 5.76 (t, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.35 (m, 5H)

Ejemplo 42: 1- (2-nitro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

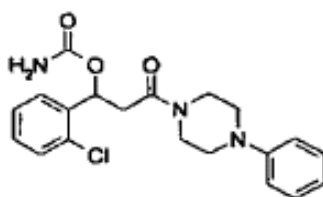
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-2-nitrobenzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.94-3.19 (m, 6H), 3.67 (m, 4H), 4.84 (br, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.96 (d, 1H)

Ejemplo 43: 1-(2-cloro-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

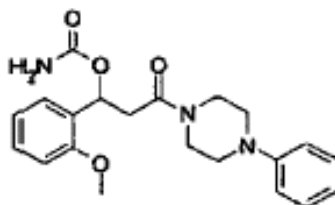
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-2-clorobenzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.93 (d, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.78 (br, 2H), 6.43 (t, 1H), 6.88 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 7.49 (d, 1H)

10 **Ejemplo 44: 1-(2-metoxi-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico**

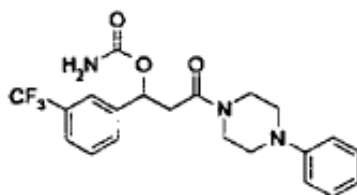
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-2-metoxibenzoilacetato de etilo y fenilpiperazina.



- 15 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.90 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.76 (br, 2H), 6.40 (q, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.27 (m, 4H), 7.39 (d, 1H)

Ejemplo 45: 1-(3-trifluoro-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

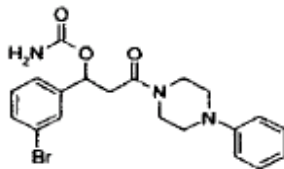
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3-trifluorometilbenzoilacetato y fenilpiperazina.



- 20 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.77 (m, 1H), 3.12 (m, 5H), 3.76 (m, 4H), 4.74 (br, 2H), 6.19 (q, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.60 (m, 4H)

Ejemplo 46: 1- (3-bromo-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

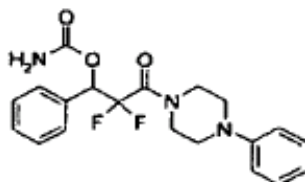
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3-bromobenzoilacetato y fenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.76 (m, 1H), 3.14 (m, 5H), 3.66 (m, 4H), 4.72 (br, 2H), 6.10 (q, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.32 (m, 5H), 7.54 (s, 1H)

Ejemplo 47: 2,2-difluoro-3-oxo-1-fenil-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3-carbamoyloxi-2,2-difluoro-3-fenil-propiónico éster y fenilpiperazina.

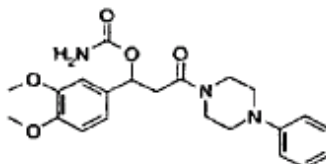


10

- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 3.14 (m, 4H), 3.79 (d, 4H), 4.81 (br, 2H), 6.35 (q, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.26 (m, 7H)

Ejemplo 48: 1- (3,4-dimetoxi-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3,4-dimetoxibenzoilacetato y fenilpiperazina.



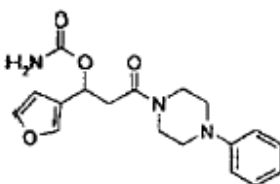
15

- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.78 (dd, 1H), 3.08 (m, 5H), 3.61 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.70 (br, 2H), 6.06 (t, 1H), 6.88 (m, 5H), 7.26 (m, 3H)

Ejemplos 49: -1-furan-3-il-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil éster de ácido 3-furan-3-il-3-oxopropiónico y fenilpiperazina.

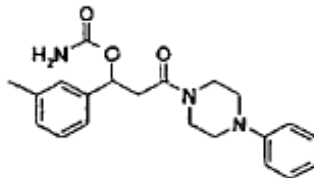
20



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.80 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.71 (m, 4H), 4.67 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.93 (d, 3H), 7.38 (m, 4H)

Ejemplo 50: 1- (3-metil-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

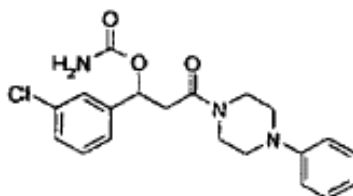
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3-metilbenzoilacetato y fenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.34 (s, 3H), 2.79 (d, 1H), 3.08 (m, 5H), 3.66 (m, 4H), 4.68 (br, 2H), 6.08 (t, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.23 (m, 5H)

Ejemplo 51: 1- (3-cloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

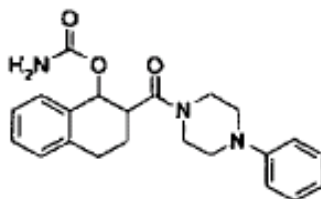
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3-clorobenzoilacetato y fenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.77 (dd, 1H), 3.07 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.68 (br, 2H), 6.11 (q, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.28 (m, 6H)

Ejemplo 52: -2- (4-fenil-piperazina-1-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-il éster de ácido carbámico

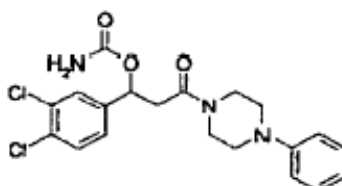
- 15 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil éster de ácido 1-oxo-1,2,3,4- tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico y fenil piperazina.



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 1.99 (d, 1H), 2.35 (q, 1H), .80 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 4.66 (br, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 7.41 (d, 1H)

Ejemplo 53: 1- (3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

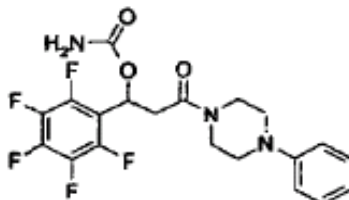
- 20 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3,4-diclorobenzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDC13) d: 2.75 (dd, 1H), 3.05 (m, 5H), 3.66 (m, 4H), 4.73 (br, 2H), 6.08 (t, 1 H), 6.91 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.49 (m, 1H)

Ejemplo 54: 1- (2,3,4,5-pentafluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

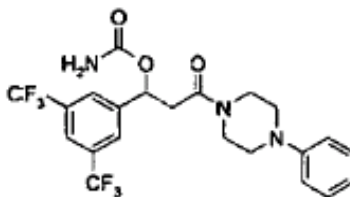
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl3) d: 3.14 (m, 6H), 3.67 (m, 4H), 5.16 (br, 2H), 6.37 (t, 1 H), 6.92 (m, 3H), 7.26 (m, 2H)

Ejemplo 55: 1- (3,5-trifluorometil-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

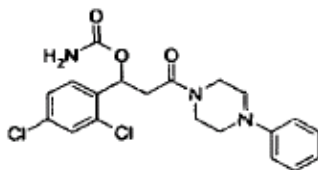
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3,5-trifluorometil- benzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl3) d: 2.79 (dd, 1H), 3.12 (m, 5H), 3.67 (m, 4H), 4.71 (br, 2H), 6.27 (t, 1 H), 6.92 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.84 (m, 2H)

Ejemplo 56: 1- (2,4-dicloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

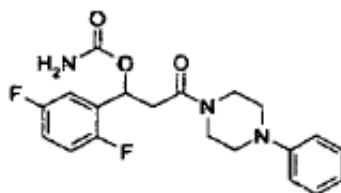
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-2,4-diclorobenzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl3) d: 2.91 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 4.76 (br, 2H), 6.38 (q, 1 H), 6.92 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.44 (m, 2H)

Ejemplo 57: 1- (2,5-difluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

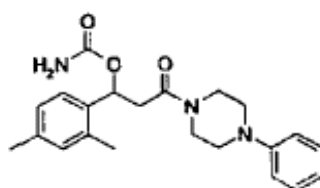
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-2,5-difluorobenzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.87 (dd, 1H), 3.03 (q, 1H), 3.16 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.72 (br, 2H), 6.30 (q, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.28 (m, 3H)

Ejemplo 58: 1-(2,4-dimetil-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

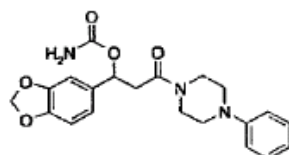
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-2,4-dimetilbenzoilacetato y fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.27 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 3.05 (m, 5H), 3.68 (m, 4H), 4.74 (br, 2H), 6.28 (t, 1H), 6.95 (m, 5H), 7.26 (m, 3H)

10 **Ejemplo 59: 1-(3,4-metilenodioxi-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico**

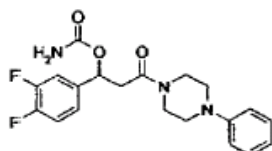
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3,4-metilenodioxi-benzoilacetato y fenilpiperazina.



- 15 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.77 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.67 (m, 4H), 4.65 (br, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.05 (t, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.89 (m, 5H), 7.28 (m, 2H)

Ejemplo 60: 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-oxo-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de etil-3,4-difluorobenzoilacetato y fenilpiperazina.

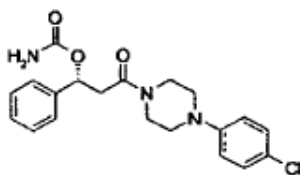


- 20 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.75 (dd, 1H), 3.06 (m, 5H), 3.66 (m, 4H), 4.73 (br, 2H), 6.08 (t, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.20 (m, 5H)

Ejemplo 61: 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

Se disuelven ácido (R)-3-hidroxi-3-fenilpropiónico (1.0g, 6.0 mmol) y 4-cloro fenilpiperazina (1.18g, 6.0 mmol) en 50 mL de solvente tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y EDC (1.24 g, 6.0 mmoles) y HOBT (0.81 g, 6 mmoles) se

agregan en forma de gotas a la mezcla. Luego, la mezcla resultante se agita a 25° C durante 5 horas. La mezcla se destila bajo presión reducida para retirar los solventes excesivos, y la mezcla libre de solvente se neutraliza con 1 solución de cloruro de sodio acuosa normal (20 mL), y se agrega 25 mL de acetato de etilo a la mezcla resultante para separar una fase orgánica. Luego, la fase orgánica preparada luego se extrae dos veces con 15 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro (2 g), y se filtra, y el filtrado resultante se concentra bajo presión reducida, y se separa y se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1: 1 a 1:10). El producto de reacción resultante (0.345 g, 1 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (15 mL), y 1,1'-carbodiimidazol (0.325 g, 2 mmol) luego se agrega al producto de reacción, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agrega hidróxido de amonio acuoso excesivo a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1 a acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

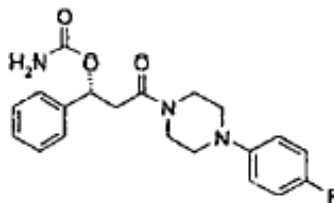


¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.07 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.38 (m, 7H).

Los compuestos del título de los Ejemplos 62 a 71 y 78 a 87 se preparan en la misma forma como en el Ejemplo 61, excepto que se utilizan diferentes materiales de partida en los Ejemplos 62 a 71 y 78 a 87.

Ejemplo 62: 3-[4- (4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

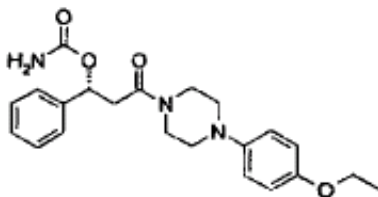
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-fluoro fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.03 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.73 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.38 (m, 5H)

Ejemplo 63: 3-[4- (4-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

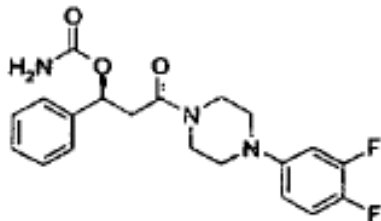
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-etoxi fenilpiperazina.



¹H RMN (500MHz, CDCl₃) d: 1.38 (t, 3H), 2.80 (dd, 1H), 3.00 (m, 5H), 3.55 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.84 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 64: 3-[4- (3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

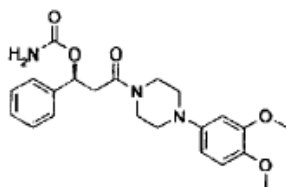
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (S)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3,4-difluoro fenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.03 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.76 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.68 (m, 2H), 7.05 (q, 1H), 7.40 (m, 5H)

Ejemplo 65: 3-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

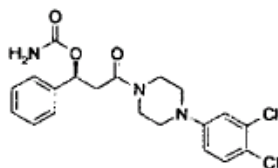
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido(S)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3,4-dimetoxi fenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.04 (m, 5H), 3.61 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.88 (d, 6H), 4.77 (br, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.41 (m, 5H)

Ejemplo 66: 3-[4- (3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

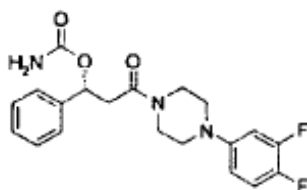
- 15 El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (S)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3,4-dicloro fenilpiperazina.



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.40 (m, 6H)

Ejemplo 67: 3-[4- (3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

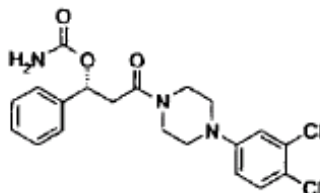
- 20 El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3,4-difluoro fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.03 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.76 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.68 (m, 2H), 7.05 (q, 1H), 7.40 (m, 5H)

Ejemplo 68: 3-[4- (3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

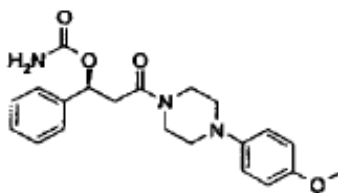
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3,4-dicloro fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.40 (m, 6H)

Ejemplo 69: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

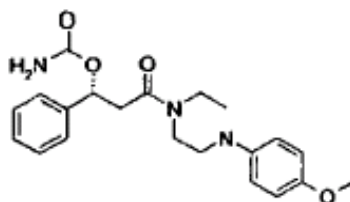
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (S)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-metoxi fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 3.00 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.79 (m, 5H), 4.82 (br, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.38 (m, 5H)

Ejemplo 70: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

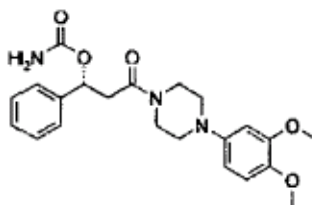
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-metoxi fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 3.00 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.79 (m, 5H), 4.82 (br, 2H), 6.18 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.38 (m, 5H)

Ejemplo 71: 3-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

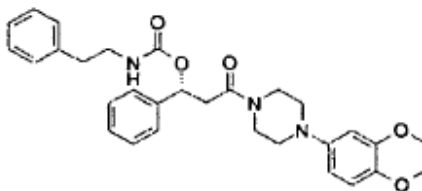
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3,4-dimetoxi fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.04 (m, 5H), 3.61 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.88 (d, 6H), 4.77 (br, 2H), 6.15 (t, 1H)

Ejemplo 72: - (R)-3-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido fenetil- carbámico

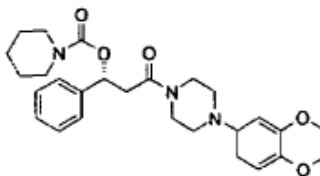
5 Se disuelven ácido (R)-3-hidroxi-3-fenilpropiónico (1.0 g, 6.0 mmoles) y 3,4-dimetoxi fenil piperazina (1.18 g, 6.0 mmoles) en 50 mL de un solvente de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y EDC (1.24 g, 6.0 mmoles) y HOBt (0.81 g, 6 mmoles) se agregan en forma de gotas a la mezcla. Luego, la mezcla resultante se agita a 25° C durante 5 horas. La mezcla se destila bajo presión reducida para retirar los solventes excesivos, y la mezcla libre de solvente se neutraliza con 1 solución de cloruro de sodio acuosa normal (20 mL), y se agrega 25 mL de acetato de etilo a la mezcla resultante para separar una fase orgánica. Luego, la fase orgánica preparada luego se extrae dos veces con 15 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro (2 g), y se filtra, y el filtrado resultante se concentra bajo presión reducida, y se separa y se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1 a 1:10). El producto de reacción resultante (0.345 g, 1 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (15 mL), y luego se agrega 1,1'-carbodiimidazol (0.325 g, 2 mmol) al producto de reacción, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agrega fenetilamina excesiva a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1 a acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.76 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.78 (s,3H), 3.82 (s,3H), 6.11 (t,1H), 6.78 (d,2H), 7.13 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.35 (m, 5H)

25 **Ejemplo 73: - (R)-3-[4- (3,4-dimetoxi-fenilo)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido piperidina-1-carboxílico**

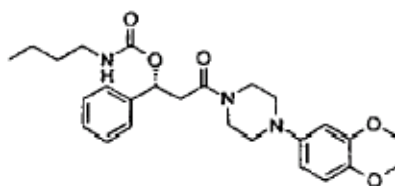
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 72, excepto que se utiliza piperidina en lugar de fenetilamina.



30 ¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.80 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.81 (s,3H), 3.84 (s,3H), 6.10 (t,1H), 6.41 (d,1H), 6.53 (d,1H), 6.77 (d,1H), 7.32 (m, 5H)

Ejemplo 74: - (R)-3-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido butil- carbámico

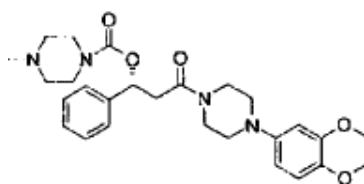
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 72, excepto que se utiliza butilamina en lugar de fenetilamina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 1.31 (m, 3H), 1.44 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.06 (m, 5H), 3.14 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.91 (t, 1H), 6.09 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.34 (m, 5H)

Ejemplo 75: - (R)-3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo- 1-fenil-propil éster de ácido 4-metil-piperazina-1-carboxílico

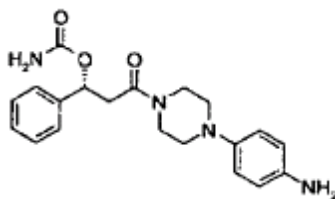
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 72, excepto que se utiliza 4-metilpiperazina en lugar de fenetilamina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.24 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.51 (m, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.11 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32 (m, 4H)

Ejemplo 76: 3-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

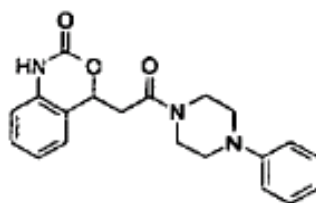
Se disuelven ácido (R)-3-hidroxi-3-fenilpropiónico (3.0 mmoles) y 4-nitro fenilpiperazina (3 mmoles) en 20 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y EDC (6.0 mmoles, 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida) y HOBt (6 mmoles, N-Hidroxibenzotriazol) se agregan en forma de gotas a la mezcla. Luego, la mezcla resultante se agita a 25° C durante 5 horas. Se agrega 20 mL de acetato de etilo tres veces a la mezcla para extraer una fase orgánica, y la fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio anhidro (2 g), y se filtra, y el filtrado resultante se concentra bajo presión reducida, y se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1). El producto de reacción resultante (1 mmol) se disuelve en metanol (20 mL), y se somete a la reacción de reducción en la presencia de paladio sobre carbono (Pd/C) durante 5 horas. El producto de reacción de reducción resultante se concentra bajo presión reducida para retirar el metanol, y se extrae varias veces con acetato de etilo para separar una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtra, y el filtrado resultante se concentra bajo presión reducida para obtener un intermedio reducido a un grupo amino (NH₂). El producto de reacción intermedio preparado así se disuelve en hidrofurano (10 mL), y se agrega 1,1'-carbodiimidazol (2 mmol) al producto de reacción, y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agrega hidróxido de amonio excesivo a la mezcla de reacción resultante, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción resultante se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1 a acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.78 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 5.27 (br, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.32 (m, 6H)

Ejemplo 77: 4-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etil]-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

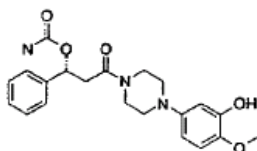
Se disuelven 2-nitro benzoilacetato de etilo (2.887 mmol) y fenilpiperazina (2.887 mmol) en tolueno, y se ponen en reflujo durante 24 horas. La mezcla resultante se concentra bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo. El compuesto crudo preparado se disuelve en metanol, y se enfría a 0° C, y se agrega lentamente borohidruro de sodio (2.887 mmol) a la mezcla resultante. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentra bajo presión reducida para retirar los solventes. Luego, la mezcla resultante se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. La fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y luego se concentra bajo presión reducida. El glóbulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1) para obtener un compuesto. El compuesto preparado (3-(2-nitro-fenil)-3-hidroxi-1-(4-fenilpiperazin-1-il)-propan-1-ona, 3 mmol) se disuelve en metanol, y se somete a la reacción de hidrogenación en la presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto amino con el grupo nitro reducido. El compuesto preparado (1.21 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (20 mL), y se agrega trietilamina (3 mmol) a la mezcla de reacción resultante. Se agrega lentamente fosgeno (2.4 M solución de tolueno, 1.21 mmol) a la mezcla de reacción. En este caso, se mantiene una temperatura del producto de reacción en un rango de temperatura de no más de 10° C. El producto de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con hidróxido de amonio, y luego se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio, y se filtra, y el filtrado resultante se concentra bajo presión reducida, y se recristaliza a partir de acetato de etilo para preparar un compuesto final.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 3.07 (m, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 8.46 (s, 1H)

Ejemplo 78: 3-[4-(3-hidroxi-4-metoxi)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

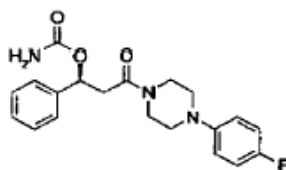
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi-3-fenilpropiónico y 4-metoxi-3-hidroxi fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 3.01 (m, 8H), 3.50 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.77 (br, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.18 (t, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.39 (m, 5H)

Ejemplo 79: 3-[4-(4-fluoro)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

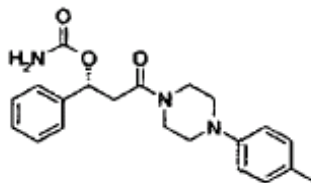
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (S)-3-hidroxi-3-fenilpropiónico y 4-fluoro fenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl₃) d: 2.82 (dd, 1H), 3.03 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.73 (br, 2H), 6.16 (t, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.38 (m, 5H)

Ejemplo 80: 3-[4- (4-metil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

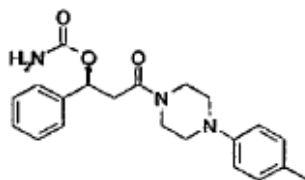
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-metilfenilpiperazina.



- 5 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2,30 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,05 (m, 5H), 3,60 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,77 (br, 2H), 6,15 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,38 (m, 5H)

Ejemplo 81: 3-[4- (4-metil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

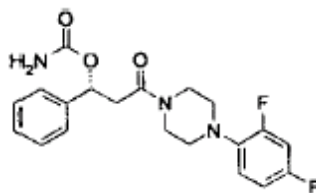
El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (S)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-metilfenilpiperazina.



- 10 ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2,30 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,05 (m, 5H), 3,60 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,77 (br, 2H), 6,15 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,38 (m, 5H)

Ejemplo 82: 3-[4- (2,4-difluoro)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

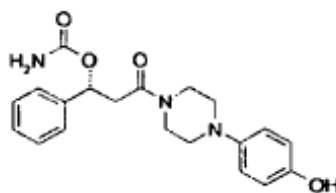
- 15 El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 2,4-difluorofenilpiperazina.



- ^1H RMN (200MHz, CDCl_3) d: 2,95 (m, 6H), 3,61 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,69 (br, 2H), 6,15 (t, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,35 (m, 5H)

Ejemplo 83: 3-[4-hidroxi-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

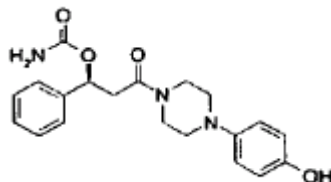
- 20 El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-hidroxifenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, DMSO) d: 2.82 (m, 6H), 3.56 (m, 4H), 5.93 (t, 1H), 6.51 (br, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.37 (m, 5H), 8.88 (s, 1H)

Ejemplo 84: 3-[4-hidroxi-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

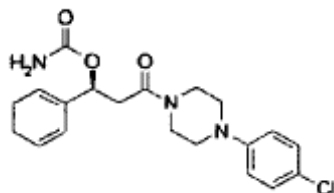
5 El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (S)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-hidroxifenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, DMSO) d: 2.82 (m, 6H), 3.56 (m, 4H), 5.93 (t, 1H), 6.51 (br, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.37 (m, 5H), 8.88 (s, 1H)

Ejemplo 85: 3-[4-cloro-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico

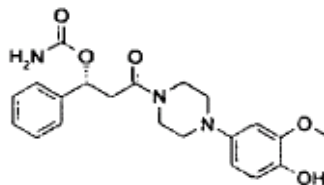
10 El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (S)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 4-clorofenilpiperazina.



¹H RMN (200MHz, CDCl3) d: 2.82 (dd, 1H), 3.07 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.38 (m, 7H)

Ejemplo 86: (R)-3-[4- (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

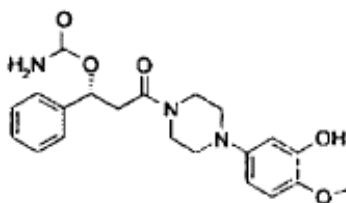
15 El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3-metoxi-4-hidroxifenilpiperazina.



20 ¹H RMN (200MHz, CDCl3) d: 2.98 (m, 8H), 3.51 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.81 (br, 2H), 5.40 (s, 1H), 6.01 (t, 1H), 6.4 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.39 (m, 5H)

Ejemplo 87: (R)-3-[4- (3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

El compuesto del título se sintetiza en la misma forma como en el Ejemplo 61 excepto para el uso de ácido (R)-3-hidroxi- 3-fenilpropiónico y 3-hidroxi-4-metoxifenilpiperazina.



^1H RMN (200MHz, CDC13) d: 2.99 (m,8H), 3.47 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.84 (s,3H), 4.77 (br,2H), 6.20 (t,1H), 6.45 (dd,1H), 6.59 (d,1H), 6.80 (d,1H), 7.37 (m, 5H)

Los compuestos como se mencionó anteriormente se prueban para efectos analgésicos utilizando los siguientes modelos de animal.

2. Prueba de contorsión inducida por ácido acético en ratones

Una prueba de contorsión inducida por ácido acético es uno de los modelos para medir un efecto analgésico de los fármacos. Un material de prueba disuelto en un vehículo adecuado se administra oralmente a ratones macho ICR que pesan de 30 a 35 g en una cantidad de 10 mg/kg. Después de 1 hora de la administración oral, se inyecta intraperitonealmente 10 mg/ml de 0.8 % de una solución acuosa de ácido acético en ratones macho ICR para inducir dolor abdominal de los ratones macho ICR. Después de la administración de ácido acético, los ratones macho ICR se ponen en una jaula vacía, y el número de comportamientos de contorsión de los ratones se cuenta durante 10 minutos. El término "contorsión" representa una acción de reflejo en el que el ratón extiende abiertamente su abdomen al estirar sus patas traseras debido al dolor abdominal. El efecto analgésico del material de prueba se representa por la supresión de la respuesta del dolor $\{[(\text{Número de contorsiones del grupo administrado con vehículo} - \text{Número de contorsiones del grupo administrado con el Material de prueba}) / (\text{Número de contorsiones del grupo administrado con vehículo} - \text{Número de contorsiones del grupo administrado con solvente})] \times 100\}$. A partir de estos resultados, se observa que el efecto analgésico mayor muestra la mayor supresión de la respuesta del dolor.

3. Prueba de placa caliente en ratones

Una prueba de placa caliente es uno de los modelos representativos para medir un efecto analgésico de los fármacos. Un material de prueba disuelto en un vehículo adecuado se administra oralmente a un ratón macho ICR que pesa de 25 a 30 g en una cantidad de 30 mg/kg. Después de 1 hora de la administración oral, el ratón se pone en una placa caliente (55° C). Se registra una latencia del tiempo después que un ratón se pone sobre una placa caliente al tiempo cuando las respuestas de evasión (pestañear, lamer, saltar, etc.) al dolor se observan en las patas delanteras o las patas traseras del ratón. El efecto analgésico del material de prueba se representa por el aumento en la latencia de evasión la respuesta $\{[(\text{Latencia de evasión la respuesta al dolor del grupo administrado con el material de prueba} - \text{Latencia de evasión respuesta al dolor del grupo administrado con vehículo}) / (\text{Latencia de evasión respuesta al dolor del grupo administrado con solvente})] \times 100\}$. A partir de estos resultados, se observa que el efecto analgésico mayor muestra el mayor aumento en la latencia de evasión la respuesta.

[Tabla 1]

Resultados en prueba de contorsión inducida por ácido acético y prueba de placa caliente) en ratones		
Compuesto	Prueba de contorsión Supresión de la respuesta al dolor (10 mg/kg, p.o.)	Prueba de placa caliente Aumento en la latencia de evasión la respuesta (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 1: 3-[4- (4- fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	73.5%	17.0%
Ejemplo 2: 3-[4- (4- metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	54.6%	37.5%
Ejemplo 3: 3-[4- (3,4- dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	65.0%	38.5%
Ejemplo 4: 3-oxo-1- fenil-3- (4-p-tolil-piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico	74.6%	34.1%
Ejemplo 5: 3-[4- (3,4- dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]- 3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	79.7%	39.2%
Ejemplo 6: 1- (4- cloro-fenil)-3-[4- (3,4- dimetoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-propil) éster de ácido carbámico	44.8%	11.0%
Ejemplo 7: 3-[4- (3,4- dimetoxi-fenil)-piperazin -1-il]- 1- (4-fluoro-fenil)-3-oxo-propil éster de ácido carbámico	40.9%	14.7%
Ejemplo 8: 3-[4- (3,4- dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]- 3-oxo-1-o-tolil-propil éster de ácido carbámico	30.1%	10.9%
Ejemplo 9: 3-[4- (2,4- dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]- 3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	33.1%	16.4%
Ejemplo 10: 3-[4- (3,5- dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	26.0%	14.8%
Ejemplo 11: 3-[4- (3,5- dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]- 3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	5.5%	46.1%
Ejemplo 12: 3-[4- (2,3- dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	37.0%	46.8%
Ejemplo 13: 3-[4- (2,4- difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	64.0%	21.4%
Ejemplo 14: 3- (4- benzo[1.3]dioxol-5-il-piperazin-1-il)-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	64.0%	17.8%
Ejemplo 15: 1- (4- metoxi-fenil)-3-oxo-3- (4- fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	35.1%	17.9%
Ejemplo 16: 1- (4- cloro-fenil)-3-oxo-3- (4- fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	37.3%	19.5%
Ejemplo 17: 3-[4- (4- tert- butil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	25.3%	29.4%
Ejemplo 18: 3-[4- (4- hidroxí-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	30.6%	26.4%
Ejemplo 19: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin- 1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido dimetil-carbámico	34.2%	49.4%
Ejemplo 20: 3-[4- (3,4- dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	14.6%	45.4%
Ejemplo 21: 3- {4-[bis- (4-fluorofenil)- metil]-piperazin-1-il}-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	32.5%	51.4%

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por ácido acético y prueba de placa caliente) en ratones		
Compuesto	Prueba de contorsión Supresión de la respuesta al dolor (10 mg/kg, p.o.)	Prueba de placa caliente Aumento en la latencia de evasión la respuesta (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 22: 3-oxo-1- fenil-3- (4-quinoxalin-2-il)piperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	29.4%	38.0%
Ejemplo 23: 4-[4- (3- carbamoiloxi-3-fenilpropionil)- piperazin-1-il]-fenil éster de ácido acético	21.1%	29.4%
Ejemplo 24: 3-oxo-1- fenil-3- (4-piridin-2-il-piperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	61.2%	28.1%
Ejemplo 25: 3-oxo-1- fenil-3- (4-pirimidin-2-ilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	59.3%	15.9%
Ejemplo 26: 3-[4- (3,5- dicloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	30.8%	20.6%
Ejemplo 27: 3-[4- (3- cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenilpropil éster de ácido carbámico	29.1%	41.2%
Ejemplo 28: 3-oxo-1- fenil-3-[4- (4-trifluorometil-1- fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	55.6%	3.1%
Ejemplo 29: 3-[4- (2- fluoro-fenil)-piperazin-1-il-1-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	34.5%	0.0%
Ejemplo 30: ácido carbámico 30: 3-[4- (3-fluorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	9.2%	27.1%
Ejemplo 31: 3-oxo- 3- (4-fenil-piperazin-1-il)-1- (4- trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico	21.6%	20.1%
Ejemplo 32: 3-oxo- 3- (4-fenil-piperazin-1-il)-1-ptolil- propil éster de ácido carbámico	6.0%	28.2%
Ejemplo 33: 3-[4- (3,4- difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	74.5%	43.6%
Ejemplo 34: 1- (4- nitro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	38.4%	0.6%
Ejemplo 35: ácido carbámico 3-[4- (3,4- dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]- 3-oxo-1- (4- trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico; clorhidrato	33.8%	32.8%
Ejemplo 36: 3-[4- (3,4- dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]- 1- (4-nitro-fenil)-3-oxo-propil éster de ácido carbámico; clorhidrato	42.0%	20.5%
Ejemplo 37: 3-[4- (3,4- dicloro-bencil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	38.1%	10.0%
Ejemplo 38: 3-[4- (4- cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	66.1%	38.3%
Ejemplo 39: 39: ácido carbámico 3-[4-[2- (3,4-diclorofenil)- etil]-piperazin-1-il]-3-oxo- 1-fenil-propil éster de ácido carbámico	23.2%	18.7%
Ejemplo 40: 4-[4- (3,4- dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-4- oxo-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	11.1%	27.8%
Ejemplo 41: 4-[4- (3,4- dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]- 4-oxo-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	31.2%	28.7%

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por ácido acético y prueba de placa caliente) en ratones		
Compuesto	Prueba de contorsión Supresión de la respuesta al dolor (10 mg/kg, p.o.)	Prueba de placa caliente Aumento en la latencia de evasión la respuesta (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 43: 1- (2- cloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	46.0%	26.7%
Ejemplo 45: 1- (3- trifluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	19.0%	6.9%
Ejemplo 46: 1- (3- bromo-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	71.3%	33.1%
Ejemplo 47: 2,2- difluoro-3-oxo-1-fenil-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	28.8%	27.2%
Ejemplo 49: -1-furan- 3-il-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	34.4%	20.6%
Ejemplo 50: 1- (3- metil-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	15.0%	31.3%
Ejemplo 51: 1- (3- cloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	50.8%	29.2%
Ejemplo 52: -2- (4- fenil-piperazina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-il éster de ácido carbámico	26.8%	20.5%
Ejemplo 53: 1- (3,4- dicloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	28.5%	10.6%
Ejemplo 55: 1- (3,5- trifluorometil-fenil)-3-oxo-3- (4- fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	32.8%	13.9%
Ejemplo 56: 1- (2,4- dicloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil]-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	23.3%	11.8%
Ejemplo 57: 1- (2,5- difluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	34.5%	11.2%
Ejemplo 60: 1- (3,4- difluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	28.0%	17.2%
Ejemplo 61: 3-[4- (4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	24.1%	38.8%
Ejemplo 62: 62: ácido (R)- carbámico 3-[4- (4-fluorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	66.7%	13.8%
Ejemplo 63: 3-[4- (4-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	59.8%	15.2%
Ejemplo 64: 3-[4- (3,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	41.1%	33.0%
Ejemplo 65: 3-[4- (3,4-dimetoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	32.4% (30 mg/kg, p.o.)	38.6%
Ejemplo 66: 3-[4- (3,4-diclorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	62.5%	27.8%
Ejemplo 67: 3-[4- (3,4-difluoro-fenil)-piperazin- 1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	45.1%	34.3%

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por ácido acético y prueba de placa caliente) en ratones		
Compuesto	Prueba de contorsión Supresión de la respuesta al dolor (10 mg/kg, p.o.)	Prueba de placa caliente Aumento en la latencia de evasión la respuesta (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 68: 3-[4- (3,4-diclorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	51.0%	15.7%
Ejemplo 69: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin- 1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	11.4% (30mg/kg, p.o.)	22.9%
Ejemplo 70: 70: ácido (R)- carbámico 3-[4- (4-metoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	59.8%	30.6%
Ejemplo 71: 3-[4- (3,4-dimetoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	46.5%	55.8%
Ejemplo 77: 4-[2-oxo-2- (4-fenilpiperazin- 1-il)-etil]-1,4-dihidrobenzo[d] [1,3]oxazin-2-ona	26.4%	30.4%
Ejemplo 79: 3-[4- (4-fluoro)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	40.7%	29.3%
Ejemplo 80: 3-[4- (4-metil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	36.3%	16.7%
Ejemplo 81: 3-[4- (4-metil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	20.1%	9.2%
Ejemplo 82: 3-[4- (2,4-difluoro)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	34.5%	65.7%
Ejemplo 83: 3-[4- hidroxipiperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	44.5%	89.3%
Ejemplo 84: 3-[4- hidroxipiperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	32.0%	13.5%
Ejemplo 85: 3-[4- cloro-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	52.0%	25.3%

También, los compuestos como se mencionó anteriormente se prueban para efectos medicinales en la ansiedad y depresión a través de los siguientes experimentos en animales.

5 4. Prueba Laberinto en Cruz Elevado (EPM) en ratones

Laberinto en Cruz Elevado (EPM) es uno de los modelos representativos que examinan una actividad anti-ansiedad de un material de prueba. El equipo utilizado para una prueba EPM tiene una forma cruzada elevada en una alta posición de la tierra, y se configura en tal forma de repecto que ambos lados de un camino se protegen con paredes altas y el otro camino está libre de pared. Entre ellos, en camino en la forma de repecto se denomina como un 'brazo abierto', y el camino protegido por las paredes se denomina como un 'brazo cerrado'. En este caso, se puede medir un nivel de ansiedad de un ratón al determinar en qué brazo el ratón permanece más. En general, el ratón permanece más en el brazo cerrado que en el brazo abierto, pero un ratón tratado con una medicina muestra un efecto anti- ansiedad que permanece relativamente más en el brazo abierto. Un material de prueba disuelto en un vehículo adecuado se administra oralmente a un ratón macho ICR que pesa 20 a 25 g en una cantidad de 10 mg/kg. Después de 1 hora de la administración oral, el ratón se pone en el centro de un equipo EPM para medir cuanto el ratón permanece en el brazo abierto dentro de un rango de tiempo de 5 minutos. El efecto anti-ansiedad del material de prueba se representa por el índice de Cambio en el Tiempo de Brazo Abierto $\left\{ \left[\frac{\text{duración en el brazo abierto en el grupo administrado con el material de prueba}}{\text{duración en el brazo abierto en el grupo administrado con vehículo}} \right] \times 100\% \right\}$. A partir de estos resultados, se observa que el aumento en el tiempo en el brazo abierto muestra el aumento en el efecto anti-ansiedad.

5. Prueba en Potenciación de Fasciculación de cabeza inducida por 5- HTP (prueba de potenciación 5-HTP) en ratones

Cuando se administra 5-hidroxi-L-triptofan (5-HTP) en un ratón, se observa un fenómeno de fasciculación de cabeza debido a que la serotonina se secreta aumentadamente en el ratón. En este caso, cuando el ratón se trata con un supresor monoaminoxidasa- A (MAO-A) que potencia adicionalmente la actividad de serotonina, o un agente

antidepresivo tal como un inhibidor de la retoma de serotonina selectiva (SSRI), el conteo de fasciculación de cabeza de un ratón se aumenta significativamente. Al utilizar este principio, es posible buscar un efecto del agente antidepresivo representativo. Un material de prueba disuelto en un vehículo adecuado se administra oralmente a un ratón macho ICR que pesa 20 a 25 g en una cantidad de 30 mg/kg. Después de 30 minutos de la administración oral, 5-HTP (80 mg/kg) y el inhibidor descarboxilasa periférico 5-HTP Carbidopa (25 mg/kg) se administran intraperitonealmente al ratón. Después de 30 minutos de la administración intraperitoneal, el ratón se pone en una jaula de observación, y fasciculación de cabeza del ratón se cuentan durante 2 minutos. El efecto anti-depresión del material de prueba se representa por el índice de aumento en Fasciculación de cabeza No. '[(Fasciculación de cabeza No. del grupo administrado con el material de prueba - Fasciculación de cabeza No. del grupo administrado con vehículo) / (Fasciculación de cabeza No. del grupo administrado con vehículo)] X 100%'. A partir de estos resultados, se observa que el efecto anti-depresión mayor se relaciona con el aumento mayor de los números Fasciculación de cabeza. También, cuando el índice de aumento en los números Fasciculación de cabeza se mide por ser negativo, esto indica que el compuesto correspondiente sirve como un antagonista para un receptor 5-HT_{2A} (Darmani NA, J. Neural Transm., 1998; 105 (6-7):635-643). Además del inhibidor de retoma de serotonina selectiva (SSRI) que se ha utilizado ampliamente como un agente antidepresivo en los campos clínicos, se prueba que los antagonistas 5-HT_{2A} tales como nefazodona y trazodona también tienen un efecto antidepresivo.

[Tabla 2]

Resultados en la prueba EPM (Laberinto en Cruz Elevado) y prueba de respuesta fasciculación de cabeza en ratones		
Compuesto	Laberinto en Cruz Elevado Índice de cambio en Tiempo de Brazo Abierto (10 mg/kg, p.o.)	Potenciación 5-HTP Índice de aumento en fasciculación de cabeza No. (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 1: 3-[4- (4- fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	25.6%	-65.7%
Ejemplo 3: 3-[4- (3,4- dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	9.7%	54.5%
Ejemplo 4: 3-oxo-1- fenil-3- (4-p-tolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	41.1%	-7.1%
Ejemplo 10: 3-[4- (3,5-diclorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	27.3%	85.7%
Ejemplo 11: 3-[4- (3,5-dimetoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	19.8%	31.3%
Ejemplo 12: 3-[4- (2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	41.1%	10.0%
Ejemplo 13: 3-[4- (2,4-difluorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	12.6%	-60.0%
Ejemplo 16: 1- (4- cloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	1.3%	140.0%
Ejemplo 17: 3-[4- (4- tert- butil-fenil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	34.0%	10.0%
Ejemplo 18: 3-[4- (4- hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	16.1%	-23.4%
Ejemplo 19: 3-[4- (4-metoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido dimetil-carbámico	0.0%	60.0%
Ejemplo 20: 3-[4- (3,4-dimetilfenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	45.4%	-6.3%
Ejemplo 21: 3- {4-[bis- (4-fluorofenil)- metil]-piperazin-1-il}-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	67.5%	-7.0%
Ejemplo 22: 3-oxo- 1-fenil-3- (4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	-21.2%	3.9%
Ejemplo 23: 4-[4- (3- carbamoiloxi-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-fenil éster de ácido acético	-25.1%	100.0%

(continuación)

Resultados en la prueba EPM (Laberinto en Cruz Elevado) y prueba de respuesta fasciculación de cabeza en ratones		
Compuesto	Laberinto en Cruz Elevado	Potenciación 5-HTP
	Índice de cambio en Tiempo de Brazo Abierto (10 mg/kg, p.o.)	Índice de aumento en fasciculación de cabeza No. (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 27: 3-[4- (3- cloro-4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	66.7%	-78.1%
Ejemplo 28: 3-oxo- 1-fenil-3-[4- (4-trifluorometilfenil)- piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	-1.4%	-12.5%
Ejemplo 29: 3-[4- (2- fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	92.3%	14.3%
Ejemplo 30: 3-[4- (3- fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	102.0%	40.0%
Ejemplo 31: 3-oxo- 3- (4-fenil-piperazin-1-il)-1- (4- trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico	35.6%	10.0%
Ejemplo 32: 3-oxo- 3- (4-fenil-piperazin-1-il)-1-ptolil- propil éster de ácido carbámico	9.5%	-40.0%
Ejemplo 34: 1- (4- nitro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	6.5%	2.9%
Ejemplo 35: 3-[4- (3,4-dimetoxi-fenil)-pipera zin-1-il]-3-oxo-1- (4-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico; clorhidrato	44.0%	64.3%
Ejemplo 36: 3-[4- (3,4-dimetoxifenil)- piperazin-1-il]-1- (4-nitrofenil)- 3-oxo -propil éster de ácido carbámico; clorhidrato	35.3%	93.8%
Ejemplo 37: 3-[4- (3,4-diclorobencil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido carbámico	98.8%	166.7%
Ejemplo 39: 3- {4-[2- (3,4-diclorofenil)- etil]-piperazin-1-il}-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	57.8%	319.0%
Ejemplo 40: 4-[4- (3,4-diclorofenil)- piperazin-1-il]-4-oxo-1- fenil-butil éster de ácido carbámico	68.8%	311.1%
Ejemplo 42: 1- (2- nitro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	27.3%	33.3%
Ejemplo 43: 1- (2- cloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	19.7%	211.1%
Ejemplo 45: 1- (3- trifluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	74.5%	166.7%
Ejemplo 46: 1- (3- bromo-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	5.7%	40.3%
Ejemplo 47: 2,2- difluoro-3-oxo-1-fenil-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	21.4%	22.5%
Ejemplo 49: -1-furan- 3-il-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	48.9%	-20.0%
Ejemplo 50: 1- (3- metil-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	65.4%	-21.3%
Ejemplo 51: 1- (3- cloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	-0.7%	40.3%

(continuación)

Resultados en la prueba EPM (Laberinto en Cruz Elevado) y prueba de respuesta fasciculación de cabeza en ratones		
Compuesto	Laberinto en Cruz Elevado	Potenciación 5-HTP
	Índice de cambio en Tiempo de Brazo Abierto (10 mg/kg, p.o.)	Índice de aumento en fasciculación de cabeza No. (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 52: -2- (4- fenil-piperazina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-il éster de ácido carbámico	14.6%	40.0%
Ejemplo 53: 1- (3,4- dicloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	-17.7%	50.0%
Ejemplo 55: 1- (3,5- trifluorometil-fenil)-3-oxo-3- (4- fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	13.8%	22.5%
Ejemplo 56: 1- (2,4- dicloro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	23.9%	40.0%
Ejemplo 57: 1- (2,5- difluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de ácido carbámico	88.8%	27.9%
Ejemplo 60 1- (3,4- difluoro-fenil)-3-oxo-3- (4-fenilpiperazin- 1-il)-propil éster de : ácido carbámico	21.3%	-23.5%
Ejemplo 61: 3-[4- (4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	-27.4%	27.3%
Ejemplo 62: 3-[4- (4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	2.7%	0.8%
Ejemplo 63: 3-[4- (4-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	25.0%	19.5%
Ejemplo 64: 3-[4- (3,4-difluoro-fenil)-piperaz in-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	125.2%	133.8%
Ejemplo 65: 3-[4- (3,4-dimetoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	74.7%	91.6%
Ejemplo 66: 3-[4- (3,4-diclorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	50.6%	-39.5%
Ejemplo 67: 3-[4- (3,4-difluorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	34.3%	58.8%
Ejemplo 68: 3-[4- (3,4-diclorofenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	1.5%	-28.6%
Ejemplo 69: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin- 1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	57.3%	-14.3%
Ejemplo 70: 3-[4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	109%	87.9%
Ejemplo 71: 3-[4- (3,4-dimetoxifenil)- piperazin-1-il]-3-oxo-1- fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	125.4%	126.7%
Ejemplo 77: 4-[2-oxo-2- (4-fenilpiperazin- 1-il)-etil]-1,4-dihidrobenzo[d] [1,3]oxazin-2-ona	4.9%	25.0%
Ejemplo 79: 3-[4- (4-fluoro)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	-5.1%	-30.0%

(continuación)

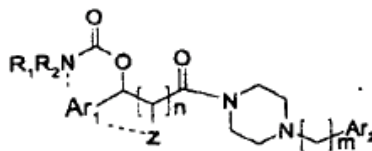
Resultados en la prueba EPM (Laberinto en Cruz Elevado) y prueba de respuesta fasciculación de cabeza en ratones		
Compuesto	Laberinto en Cruz Elevado	Potenciación 5-HTP
	Índice de cambio en Tiempo de Brazo Abierto (10 mg/kg, p.o.)	Índice de aumento en fasciculación de cabeza No. (30 mg/kg, p.o.)
Ejemplo 80: 3-[4- (4-metil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	41.2%	12.5%
Ejemplo 81: 3-[4- (4-metil)-piperazin-1-il]-3- oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	23.0%	-21.4%
Ejemplo 82: 3-[4- (2,4-difluoro)-piperazin-1-il]- 3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	62.6%	-20.0%
Ejemplo 83: 3-[4-hidroxi-piperazin-1-il]-3-oxo- 1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico	52.7%	40.9%
Ejemplo 84: 3-[4- hidroxi-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	65.6%	-37.5%
Ejemplo 85: 3-[4- cloro-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil-propil éster de ácido (S)- carbámico	37.0%	222.2%

Para el uso en tratar diversas enfermedades tales como un amplio rango de dolores (que incluye dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor por neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones, y migraña y similares), ansiedad y depresión, el compuesto de la presente invención se administra al paciente, solo o en combinaciones con portadores farmacéuticamente disponibles. Una dosis exacta del compuesto administrado se puede determinar de acuerdo con las afecciones de los pacientes, la severidad del estado del paciente y la actividad del compuesto. Bajo las circunstancias específicas, la dosis óptima del compuesto administrado se debe determinar esencialmente en una forma clínica, pero está presente dentro del alcance de la presente invención.

Para el uso del compuesto de acuerdo con la presente invención, el compuesto se administra preferiblemente oralmente debido a que el compuesto se absorbe fácilmente oralmente, pero la presente invención no se limita particularmente a esto. Para la administración oral, el compuesto de acuerdo con la presente invención se utiliza preferiblemente en combinaciones con un portador farmacéutico. Una relación de dosis del portador al compuesto de la invención está limitada para el compuesto para tomar un efecto en los pacientes, y puede variar ampliamente, dependiendo de si la composición se llena dentro de la cápsula, o se formula en un comprimido. En el caso del comprimido, se pueden utilizar allí portadores farmacéuticos y comestibles o mezclas de los mismos. Ejemplos de los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan particularmente a, lactosa, fosfato de calcio dibásico y/o almidón de maíz, y mezclas de los mismos, etc. Se pueden agregar adicionalmente compuestos farmacéuticamente disponibles, que incluyen un lubricante tal como estearato de magnesio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de arilpiperazina arilalcanoil carbamoiloxi que tiene características enantioméricas o racémicas abundantes, representadas por la siguiente Fórmula 1, y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo:



Fórmula I

en donde:

---- puede formar selectivamente un anillo cíclico;

R₁ y R₂ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y fenetilo, o R₁ y R₂ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 5 o de 6 miembros, o R₁ y R₂ se pueden tomar juntos con Ar₁ para formar un anillo bicíclico;

Ar₁ se selecciona del grupo que consiste de furanilo, tionilo, metilenodioxifenilo y fenilo que se puede sustituir mediante por lo menos un sustituyente idéntico o diferente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, alcoxi recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo;

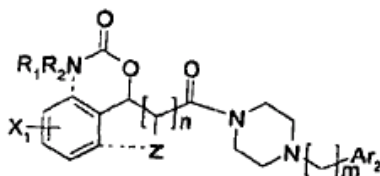
Z es hidrógeno o flúor, o se pueden tomar juntos con Ar₁ para formar un anillo bicíclico;

Ar₂ se selecciona del grupo que consiste de fenilo, metilenodioxifenilo, piridinilo, pirimidinilo, naftilo, bis (fluorofenil)metilo y quinoxalinilo, todos los cuales se pueden sustituir mediante por lo menos un sustituyente idéntico o diferente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alcoxi recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, acetilo, t-butylacetilo, trifluorometilo, amino y acetato;

n es un entero de 1 o 2; y

m es un entero que varía de 0 a 2.

2. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por la siguiente Fórmula 2:



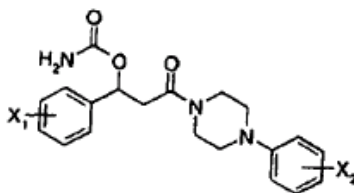
Fórmula 2

en donde:

X₁ es por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, alcoxi recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, y trifluorometilo;

dado que, cuando X₁ es por lo menos dos seleccionados del grupo, los dos sustituyentes pueden ser idénticos a, o diferentes entre sí.

3. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde el compuesto se representa por la siguiente Fórmula 3:



Fórmula 3

5 en donde:

X_1 es hidrógeno; y

X_2 es por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alcoxi recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, t-butilacetilo, trifluorometilo, y amino:

10 dado que, cuando X_2 es por lo menos dos seleccionados del grupo, los dos sustituyentes pueden ser idénticos a, o diferentes entre sí.

4. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 3, en donde el compuesto comprende:

- (a) 3-[4- (4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido carbámico;
- 15 (b) (R)-3-[4- (4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido carbámico;
- (c) 3-[4- (4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (R)-carbámico;
- (d) 3-[4- (3,4-diclorobencil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido carbámico;
- (e) 4-[4- (3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-1-fenil butil éster de ácido carbámico;
- (f) 3-[4- (3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido carbámico;
- 20 (g) 3-[4- (3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (S)- carbámico;
- (h) 3-[4- (4-metilfenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido carbámico;
- (i) 3-[4- (3,4-dimetoxifenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (S)- carbámico;
- (j) 3-[4- (3,4-dimetoxifenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (R)- carbámico;
- (k) 3-[4- (2,4-difluorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido carbámico;
- 25 (l) 3-[4- (3,4-difluorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (S)- carbámico;
- (m) 3-[4- (3,4-difluorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (R)- carbámico;
- (n) 3-[4- (3-cloro-4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido carbámico;
- (o) 3-oxo-1-fenil-3-[4- (4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il] propil éster de ácido carbámico;
- (p) 3-[4-hidroxipiperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (R)- carbámico; o
- 30 (q) 3-[4-cloropiperazin-1-il]-3-oxo-1-fenil propil éster de ácido (S)- carbámico.

5. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 4, en donde las sales del compuesto comprenden sal de metanosulfonato y clorhidrato.
6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto que tiene características enantioméricas o racémicas abundantes como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5.
- 5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la cantidad efectiva del compuesto se administra en una dosis unitaria.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde la dosis unitaria comprende 20 a 500 mg de los componentes activos totales.
- 10 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde la dosis unitaria se administra en una dosis diaria de 10 a 7000 mg.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la cantidad efectiva del compuesto se administra en una dosis unitaria que comprende 20 a 500 mg de los componentes activos totales, y en una dosis diaria de 10 a 7000 mg.
- 15 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 6 - 10 para uso en un método para el tratamiento de ansiedad o depresión.
12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 6 - 10 para fabricar un medicamento para tratar ansiedad o depresión.
- 20 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 6 - 10 para uso en un método para el tratamiento del dolor.
14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 5 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 6 - 10 para fabricar un medicamento para tratar el dolor.
- 25 15. El compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el dolor comprende dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones o migraña.
16. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14, en donde el dolor comprende dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones o migraña.
- 30