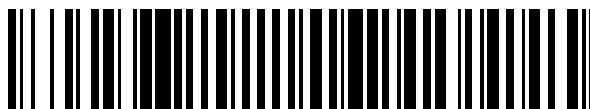


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 173**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44 (2006.01) **C07D 295/092** (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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2008** **E 08753266 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 2150550**

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

30 Prioridad:

14.05.2007 KR 20070046708

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

29.04.2013

73 Titular/es:

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong Jongro-gu
SEOUL 110-110, KR

72 Inventor/es:

LEE, KI HO;
YI, HAN JU;
CHO, HYEON;
IM, DAE JOONG;
CHAE, EUN HEE y
CHOI, YEON JUNG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 402 173 T3

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

DESCRIPCIÓN

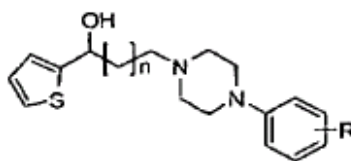
Compuesto arilpiperazina alcanarilo carbamoiloxi novedoso, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y método para tratar dolor, ansiedad y depresión al administrar el compuesto.

Campo Técnico

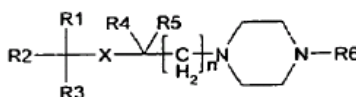
- 5 La presente invención se relaciona con el compuesto arilpiperazina arilalcano carbamoiloxi, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y un método para tratar dolores que incluye dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético neuropático, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones, migraña y similares, ansiedad y depresión en mamíferos al administrar el compuesto a los mamíferos en necesidad de tratamiento del mismo.

10 Técnica Antecedente

Hasta ahora, se prueba que los compuestos son efectivos en 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 en tiofeno tiene un efecto farmacológico para tratar depresión. En esta fórmula, R representa hidrógeno, grupo metilo o halógeno.



- 15 También, se ha sabido que los efectos de buspirona y sus compuestos estructuralmente relacionados en el tratamiento de ansiedad se debe a sus actividades selectivas en el receptor sub-tipo 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
- 20 tratar depresión y ansiedad.



- 25 en donde, R^1 es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o R^2 y R^3 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 R^2 y R^3 ; X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{O}-$, $-\text{NHNHCO}-$, $-\text{ON}(\text{R}^7)\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2-$, $-\text{OCON}(\text{R}^7)-$ y $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^8)$ (en donde, R^7 y R^8 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno; alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; fenilo; bencilo; y fenilo o bencilo sustituido por halo, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro o perhalometilo); R^4 es hidrógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; R^5 se selecciona del grupo que
- 30 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 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi que tiene átomos de carbono de 2 a 7, carboxamido, amino, alquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono o dialquilamino que tiene de 2 a 12 átomos de carbono; R^6 es fenilo, bencilo, 2-, 3- o 4-piridinilo, 2-pirimidinilo o 2-pirazinilo que se puede sustituir mediante por lo
- 35 menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, halo, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, nitro, ciano, carbalcoxi que tiene átomos de carbono de 2 a 7, carboxamido, amino, alquilamino que tiene 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 R^6 no es 2-pirimidinilo cuando X es $-\text{CON}(\text{R}^7)-$ (en donde, R^7 es alquilo), y R^6 no es 3,5-di(trifluorometil) fenilo cuando X es CO, R^1 , R^2 y R^3 son metilo y n es 1.
- 40

- Los actuales inventores han confirmado que una estructura arilpiperazina se correlaciona con un efecto para tratar dolores así como también ansiedad y depresión, investigaciones comprensivas conducidas en la estructura arilpiperazina, y encuentra que el compuesto arilpiperazina arilalcano carbamoiloxi tiene un efecto médico en
- 45 diversos modelos de animal que inducen dolor. En particular, los actuales inventores han encontrado que el compuesto arilpiperazina arilalcano carbamoiloxi muestra sus efectos terapéuticos para tratar un amplio alcance de dolores que incluye dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético

neuropático, 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 de arilpiperazina arilalcano carbamoiloxi y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles del mismo.

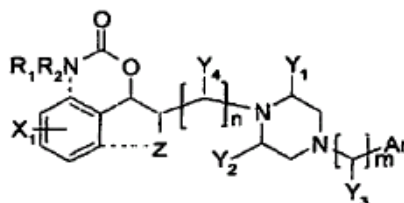
Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar dolor, ansiedad o depresión que incluye una cantidad efectiva del compuesto.

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

Solución Técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto derivado de arilpiperazina arilalcano carbamoiloxi que tiene características racémicas o enantioméricas abundantes, representado por la siguiente Fórmula 1, y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos:

- 15 Fórmula 1



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

R₁ y R₂ son hidrógeno, o R₁ o R₂ se pueden tomar junto con X₁ para formar un anillo bicíclico;

- 20 X₁ es por lo menos un sustituyente diferente o idéntico seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno tal como F, Cl y Br, recto o ramificado o X₁, forma alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, dimetilamino, y trifluorometilo; Gr X₁ forma anillo bicíclico: con el anillo fenilo que incluye naftilo y metilenodioxifenilo;

Z es hidrógeno o flúor, o se pueden tomar junto con X₁ para formar un anillo bicíclico;

- 25 Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridina, pirimidina que se puede sustituir mediante por lo menos un sustituyente diferente o idéntico seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, acetilo, t-butilacetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, benciloxi, 3,4-metilenodioxi, 3,4-etilenodioxo, pivaloiloxi, etilcarbonato, fenilcarbonato, bencil éster de ácido carbónico, acetato, y ciclopentiloxi; y naftilo, dihidrobenzodioxinilo, metilenodioxifenilo, bis(fluorofenil)metilo y quinoxalina;

- 30 Y e Y son cada uno independientemente hidrógeno o metilo (CH₃);

Y es hidrógeno, fenilo, o carbonilo (=O);

Y₄ es hidrógeno, o metilo (CH₃);

n es un entero de 1 o 2;

m es un entero de 0 o 1.

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

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

Efectos Ventajosos

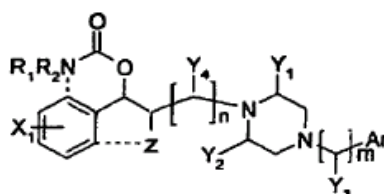
5 diabético, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones y migraña, ansiedad y depresión.

Mejor Modo Para Llevar a Cabo la Inversión

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en más detalle.

10 farmacéuticamente disponibles de los mismos:

Fórmula 1



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

R_1 y R_2 son hidrógeno, o R_1 o R_2 se pueden tomar junto con X_1 para formar un anillo bicíclico;

15 X₁ es por lo menos un sustituyente diferente o idéntico seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno tal como F, Cl y Br, alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, dimetilamino, y trifluorometilo; o X₁ forma el anillo bicíclico con el anillo fenilo que incluye naftilo y metilenodioxifenilo;

Z es hidrógeno o flúor, o se pueden tomar junto con X_1 para formar un anillo bicíclico:

20 Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridina, pirimidina que se puede sustituir mediante por lo menos un sustituyente diferente o idéntico seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, halógeno, alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, acetilo, t-butilacetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, benciloxi, 3,4-metilenodioxi, 3,4-etilenodioxi, pivaloiloxi, etilcarbonato, fenilcarbonato, bencil éster de ácido carbónico, acetato, y ciclopentiloxi; y

25 naftilo, dihidrobenzodioxinilo, metilenodioxiifenilo, bis(fluorofenil)metilo y quinoxalina,

Y e Y son cada uno independientemente hidrógeno o metilo (CH_3):

Y es hidrógeno, fenilo, o carbonilo (=O):

Y₄ es hidrógeno, o metilo (CH₃):

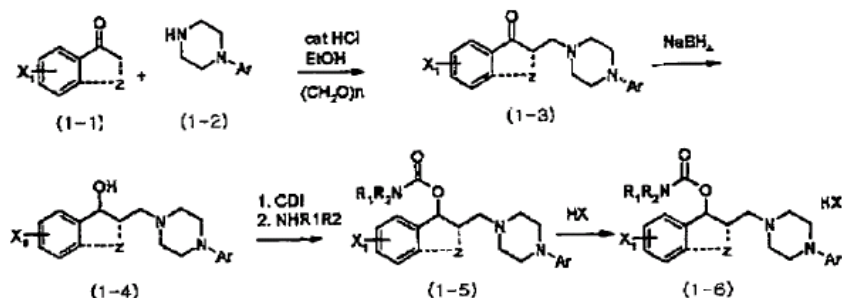
n es un entero de 1 o 2:

30 m es un entero de 0 o 1.

Los compuestos de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención se pueden sintetizar químicamente como en los siguientes Esquemas 1 a 3. Sin embargo, se describen solo para propósito de ilustración, y la presente invención no es limitada particularmente a esto.

35 compuesto que tiene nitrógeno básico. El ácido incluye, pero no se limita particularmente a, 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 y, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroximetanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido etc. Los ácidos adicionales se
40 pueden denominar 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 (tetrahydrofurano, etiléter, propiléter, isopropiléter, y butiléter), un solvente de alcohol (alcohol metanol, etanol, e isopropilo), un solvente éster (acetato de etilo), un solvente de hidrocarburo halogenado (diclorometano, cloroformo) y mezclas de los mismos.

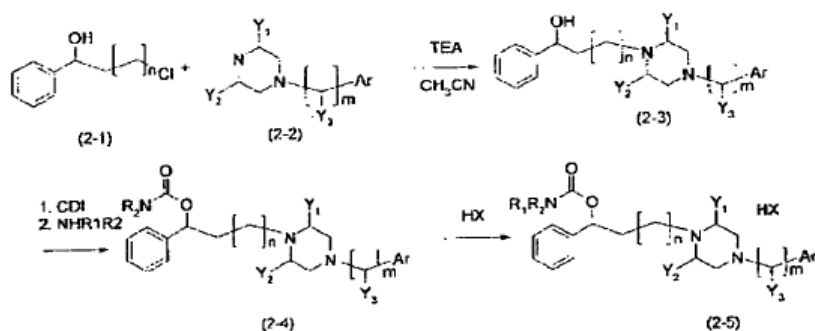
Esquema 1



Como se muestra en el Esquema 1, se sintetiza un compuesto (1-3) en la presencia de un material de partida (1-1) sustituido por X y fenilpiperazina (1-2) sustituido por X a través de una reacción Mannich. Se prepara un compuesto (1-4) al reducir el compuesto (1-3) con borohidruro de sodio (NaBH₄), se hace reaccionar con 1,1-carbonilo dimidazol (CDI), y luego se hace reaccionar con diversas aminas (NHR₁R₂) para obtener un compuesto (1-5) y su sal (1-6).

El producto de reacción (1-5) o su sal (1-6) preparado a través del Esquema 1 se obtiene en la forma de un compuesto racémico.

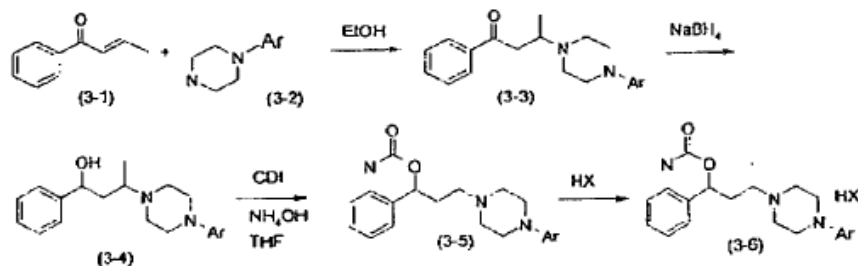
Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, se prepara un compuesto (2-3) injertado por diversos tipos de derivados piperazina (2-2) de un material de partida '3-cloro-1-fenil-propan-1-ol (compuesto (2-1) si n=1) o '4-cloro-1-fenil-butan- 1-ol (compuesto (2-1) si n=2), se hace reaccionar con 1,1-carbonilo dimidazol (CDI), y luego se hace reaccionar con aminas (NHR₁R₂) para obtener un compuesto (2-4) y su sal (2-5).

Las estereoquímicas del producto de reacción (2-4) y su sal (2-5) dependen solo del material de partida (2-1); es decir, el producto de reacción que tiene un enantiómero (S) solo se obtiene a partir del material de partida (2-1) que tiene un enantiómero (S), y el producto de reacción que tiene un enantiómero (R) solo se obtiene a partir del material de partida (2-1) que tiene un enantiómero (R).

Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 3, un compuesto (3-3) se sintetiza de fenil-1-propenilcetona (3-1) y sustituyentes injertados con fenilpiperazina (3-2) a través de la adición de 1,4-Michael. El compuesto (3-3) se somete a la reacción de reducción en la presencia de borohidruro de sodio (NaBH₄) para obtener un compuesto (3-4) como un intermedio de alcohol, y el compuesto (3-4) se hace reaccionar con 1,1-carbonilo dimidazol (CDI), como se describió previamente, para obtener un compuesto injertado con carbamato (3-5) y su sal (3-6).

Los productos de reacción obtenidos en Esquema 3 son todos obtenidos en la forma de un compuesto racémico.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva del compuesto para tratar dolor, ansiedad o depresión. Aquí, la composición farmacéutica incluye, como un componente activo, por lo menos un compuesto entre los compuestos como se enumera 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 de tal manera que se puede administrar mediante 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, percutáneo, intracisternal, intraperitoneal, vaginal, y parenteral (que incluye las rutas subcutánea, 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, variará dependiendo de una variedad de factores, que incluye 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 gránulo, trocisco, grajea, una píldora o lozenge, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión aceite en agua o agua en aceite, un elixir, un jarabe, etc., o se puede administrar 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 su uso. Se considera que una formulación de 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 dérmico, 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 u otros aditivos farmacéuticamente disponibles, que se utilizan en general en la técnica.

El portador es aquel generalmente utilizado en formulaciones, e 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, metil celulosa, 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.

Los compuestos mencionados anteriormente aquí muestran un efecto deseado para tratar dolor, ansiedad o depresión, los compuestos se pueden utilizar en la forma de solvatos, ésteres, estereoisómeros, etc. que incluye compuestos libres, sales e hidratos farmacéuticamente disponibles. También, los compuestos mencionados anteriormente todos se incluyen en el alcance de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, las sales farmacéuticamente disponibles pueden incluir sales de adición ácida farmacéuticamente disponibles. Las sales de adición ácida farmacéuticamente disponibles se pueden obtener de

ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yohídrico, ácido nitroso y ácido fosforoso; y ácidos orgánicos no tóxicos tal como mono y dicarboxilato alifático, alcanato sustituido con fenilo, hidroxí alcanato y alcandioato, ácidos aromáticos, ácido 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 fosfato, dihidrógeno 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, bencenosulfonato, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, 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 el compuesto para uso en un método para tratar dolor, ansiedad o depresión en mamíferos, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto a los mamíferos en necesidad de dicho tratamiento.

El dolor, que se puede tratar mediante el compuesto de la presente invención, incluye un amplio rango de dolores tal como dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones, migraña, etc.

En general, la composición farmacéutica de la presente invención se administra como componente activo en una dosis unitaria que varía de aproximadamente 20 a 500 mg. La dosis diaria total se puede administrar generalmente 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 en una cierta cantidad del rango de dosis bajo investigación general de las afecciones de los pacientes, y también en consideración de la actividad de los agentes que se van a administrar. En este caso, la cantidad de dosis óptima de dichos agentes en las afecciones particulares se debe determinar mediante experimentaciones de rutina.

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

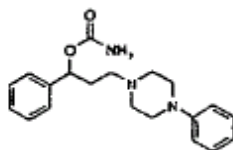
Modo para la Invención

De aquí en adelante, las realizaciones de ejemplo de la presente invención se describirán en detalle. Sin embargo, cabe entender que la descripción propuesta aquí es justo un ejemplo preferible solo para propósito de ilustración, no pretende limitar el alcance de la invención.

1. Síntesis del compuesto arilpiperazina arilalcano carbamoiloxi

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

Se disuelven Acetofenona (4.67 mmol) y fenilpiperazina (5.61 mmol) en etanol (30 mL), y la mezcla resultante se ajusta a pH 2 a 3 al agregar en forma de gotas ácido clorhídrico concentrado. Se agrega paraformaldehído (46.7 mmol) a la mezcla, y la mezcla resultante se pone en reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se destila bajo presión reducida, se neutraliza con 1 solución acuosa de cloruro de sodio normal, se diluye con agua, 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 separa y se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1 a 1:10). El compuesto separado (3.5 mmol) se disuelve en metanol (20 mL), y se enfría a 0° C, y se agrega lentamente borohidruro de sodio (5 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentra bajo presión reducida. Luego, el gránulo amarillo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1) para obtener un intermedio de alcohol. El intermedio preparado (10 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (15 mL), y se agrega 1,1'-carbonildiimidazol (20 mmol) a la mezcla intermedia. La mezcla intermedia resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y se agrega exceso de hidróxido de amonio a la mezcla intermedia, y la mezcla resultante 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1 a hexano: acetato de etilo=0:1) para obtener el compuesto del título.

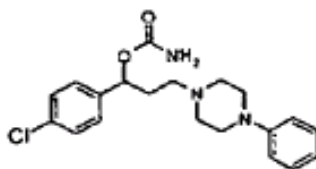


^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 4.92 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.11 (m, 5H)

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 84 se preparan de la misma forma como en el Ejemplo 1, excepto que los diferentes materiales de partida se utilizan en los Ejemplos 2 a 84.

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

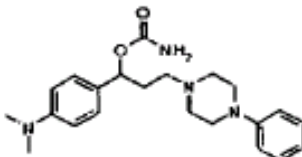
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-cloroacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.99 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 4.57 (br, 2H), 5.51 (t, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 5H)

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

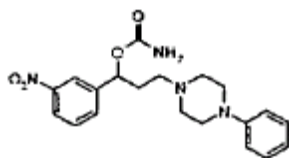
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-dimetilaminoacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.62 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.94 (dd, 6H), 3.25 (m, 4H), 4.87 (dd, 1H), 5.8 (br, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.9 (m, 3H), 7.26 (m, 5H)

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

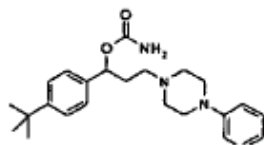
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-nitroaminoacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.58 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 4.86 (br, 2H), 5.80 (t, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.15 (q, 1H), 8.29 (d, 1H)

Ejemplo 5: 1- (4- tert - butil - fenil)-3- (4 -fenil -piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico

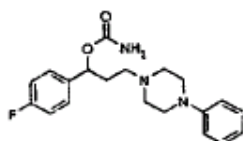
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-tert-butylacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.32 (s, 9H), 3.27 (m, 6H), 3.41 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.90 (br, 2H), 5.66 (t, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.42 (m, 5H)

Ejemplo 6: 1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

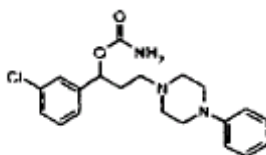
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoroacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.88 (m, 2H), 2.76 (m, 6H), 3.27 (m, 2H), 4.57 (br, 2H), 5.51 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.32 (m, 5H)

- 10 **Ejemplo 7:** 1-(3-cloro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

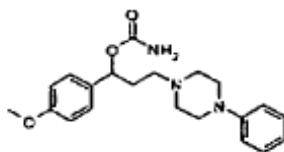
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-cloroacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.85 (m, 2H), 2.61-2.84 (m, 6H), 3.27 (m, 4H), 4.83 (br, 2H), 5.79 (t, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.21-7.40 (m, 6H)

Ejemplo 8: 1-(4-metoxi-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

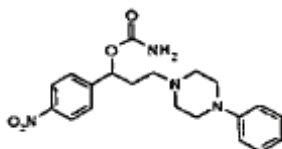
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-metoxiacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.56 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.77 (t, 1H), 5.02 (br, 2H), 6.91 (m, 5H), 7.29 (m, 4H)

Ejemplo 9: 1-(4-nitro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

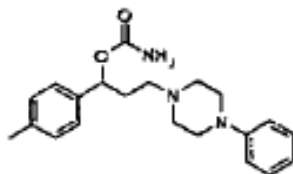
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-nitroacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.22 (m, 2H), 3.23 (m, 6H), 3.68 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 5.10 (br, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.23 (m, 2H)

Ejemplo 10: 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-p-tolil-propil éster de ácido carbámico

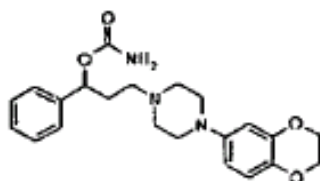
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-metilacetofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



¹H RMN (500MHz, DMSO) d: 2.11 (s, 1H), 2.31 (s,3H), 2.50 (s, 1H), 3.20 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 5.55 (t, 1H), 6.80 (br, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.29 (m, 4H)

Ejemplo 11: 3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

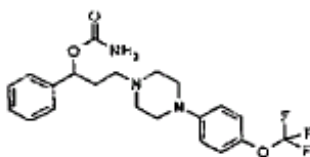
- 10 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.03 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 4.20 (m, 4H), 4.80 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.32 (m, 5H)

- 15 **Ejemplo 12:** 1-fenil-3-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

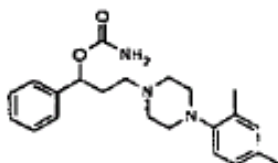
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-trifluorometoxi-fenilpiperazina como materiales de partida.



- 20 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.12 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 4.65 (br, 2H), 5.90 (t, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.31 (m, 5H)

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

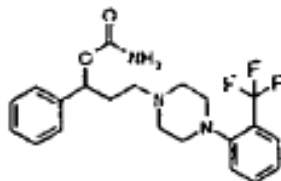
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2,4-dimetil-fenil piperazina como materiales de partida.



- 25 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.97-2.10 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.29 (s,3H), 2.30 (s,3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 2.61-2.82 (m, 4H), 2.91-2.95 (m, 4H), 4.84 (br, 2H), 5.76 (t, 1H), 6.94- 7.03 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 5H)

Ejemplo 14: 1-fenil-3-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

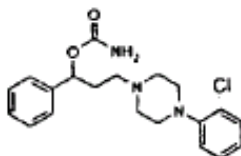
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-trifluorometil-fenil piperazina como materiales de partida.



5 ^1H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.07 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 5.78 (t, 1H), 6.01 (br, 2H), 7.34 (m, 5H), 7.57 (m, 4H)

Ejemplo 15: 1- fenil-3-[4- (2-cloro-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

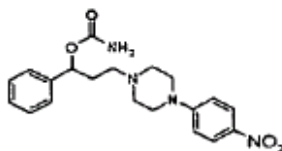
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-cloro-fenil piperazina como materiales de partida.



10 ^1H RMN (200 MHz, Acetona) d: 1.99 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 5.89 (t, 1H), 6.10 (br, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.48 (m, 4H)

Ejemplo 16: 1- fenil -3-[4- (4- nitro - fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

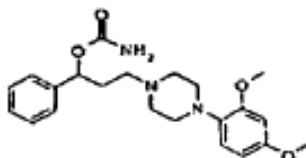
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-nitrofenil-piperazina como materiales de partida.



15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.11 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 4.81 (br, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.48 (m, 4H), 7.28 (2H), 7.42 (m, 2H)

Ejemplo 17: 3-[4- (2, 4- dimetoxi - fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

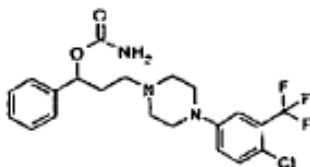
20 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2, 4-dimetoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.06 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.64 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.73 (br, 2H), 5.87 (t, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H)

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

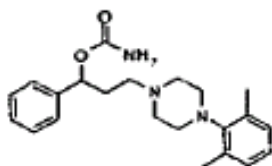
25 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3-trifluorometil-4-clorofenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.03 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 4.71 (br, 2H), 5.78 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 7H)

Ejemplo 19: 3-[4- (2,6-dimetil- fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

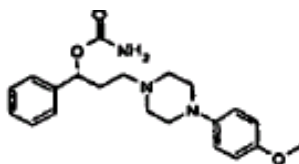
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2,6-dimetil-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.05 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 4.70 (br, 2H), 5.77 (t, 1H), 6.97-6.99 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 5H)

- 10 **Ejemplo 20:** 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

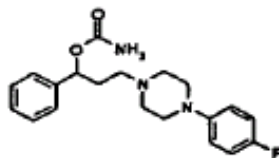
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.12 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.87 (br, 2H), 5.79 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

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

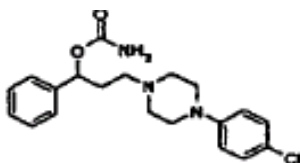
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-fluoro-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 4.83 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 22: 3-[4- (4-cloro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

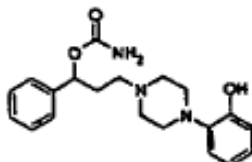
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-cloro-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 4.67 (br, 2H), 5.76 (t, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (m, 5H)

Ejemplo 23: 3-[4- (2-hidroxi-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

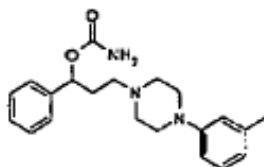
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-hidroxi-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.05 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 4.63 (br, 2H), 5.71 (t, 1H), 6.96 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.35 (m, 3H)

Ejemplo 24: 1-fenil-3- (4-m-tolil-piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico

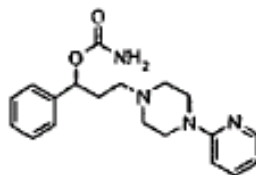
- 10 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3-metil-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.07 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 5.81 (t, 1H), 6.61 (br, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H)

15 **Ejemplo 25:** 1-fenil-3- (4-piridin-2- il-piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico

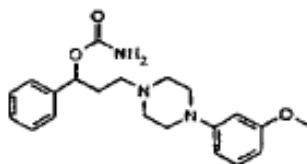
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-piridilpiperazina como materiales de partida.



- 20 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.19 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 4.84 (br, 2H), 5.79 (t, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 8.11 (m, 1H)

Ejemplo 26: 3-[4- (3-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

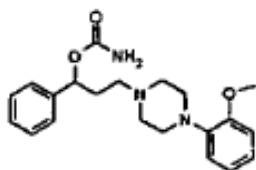
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 25 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d 1.97 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 5.76 (t, 1H), 6.1 (br, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H)

Ejemplo 27: 3-[4- (2-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

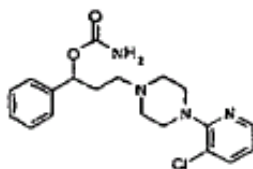
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



5 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.88 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.66 (t, 1H), 5.90 (br, 2H), 6.82 (m, 4H), 7.29 (m, 5H)

Ejemplo 28: 3-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

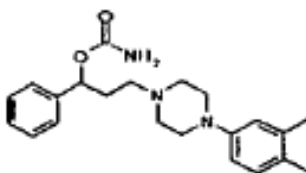
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 1-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazina como materiales de partida.



10 ^1H RMN (200 MHz, Acetona) d: 1.58 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 5.69 (t, 1H), 6.07 (br, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 7.71 (m, 1H), 8.21 (m, 1H)

Ejemplo 29: 3-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

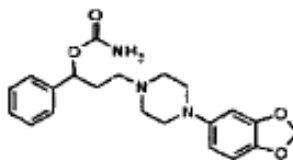
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3,4-dimetil-fenil piperazina como materiales de partida.



15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.01 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 4.78 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 30: 3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il)-piperazin-1-il)-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

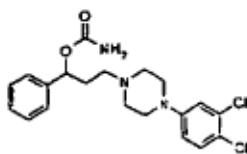
20 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3,4-metileno dioxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.99 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 4.77 (br, 2H), 5.72 (t, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.32 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 31: 3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

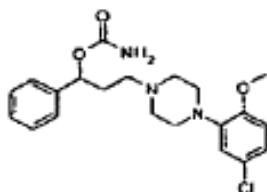
25 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3,4-dicloro-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.10 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 4.62 (br, 2H), 5.85 (t, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.34 (m, 6H)

Ejemplo 32: 3-[4- (5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

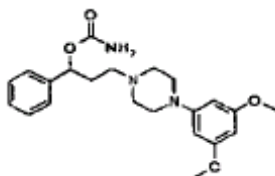
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 5-cloro-2-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.04 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.62 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.34 (m, 5H)

- 10 **Ejemplo 33:** 3-[4- (3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1- il] - 1-fenil-propil éster de ácido carbámico

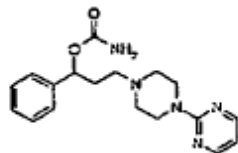
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3,5-dimetoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.99 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.89 (br, 2H), 5.89 (t, 1H), 6.11 (m, 1H), 6.12 (m, 2H), 7.37 (m, 5H)

Ejemplo 34: 1-fenil-3- (4-pirimidin-2- il-piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico

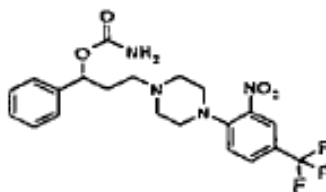
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-piperazin-1- il-pirimidina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.00 (m, 2H), 2.44 (m, 6H), 3.83 (m, 4H), 4.79 (br, 2H), 5.45 (t, 1H), 6.49 (t, 1H), 7.31 (m, 5H), 8.31 (m, 2H)

Ejemplo 35: 3-[4- (2- nitro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

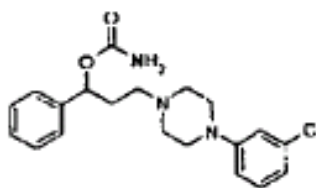
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-nitro-4-trifluorometil-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.10 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 4.62 (br, 2H), 5.81 (t, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)

Ejemplo 36: 3-[4- (3-cloro - fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

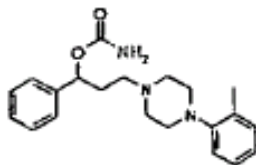
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3-cloro-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 4.83 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

- 10 **Ejemplo 37:** 1-fenil-3- (4-o-tolil-piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico

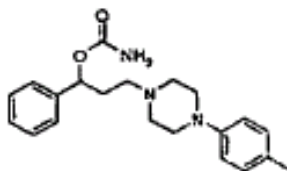
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-metil-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.05 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 5.78 (t, 1H), 6.2 (br, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 5H)

Ejemplo 38: 1-fenil-3- (4-p-tolil-piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico

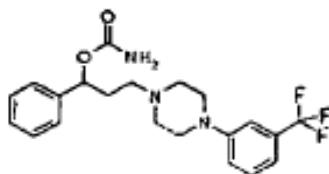
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-metil-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.08 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 5.76 (t, 1H), 6.01 (br, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.03 (m, 5H), 7.31-7.40 (m, 5 H)

Ejemplo 39: 1- fenil-3-[4- (3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

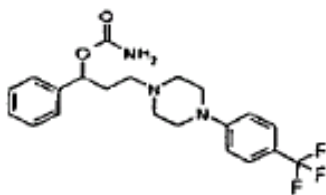
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3-trifluorometil-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.03 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 5.78 (t, 1H), 6.01 (br, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 6H)

Ejemplo 40: 1- fenil-3-[4- (4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

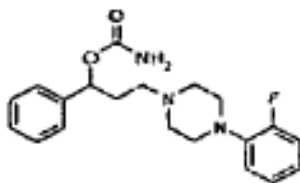
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-trifluorometil-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.41 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 5.77 (t, 1H), 5.97 (br, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.52 (m, 2H)

- 10 **Ejemplo 41:** 3-[4- (2-fluoro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

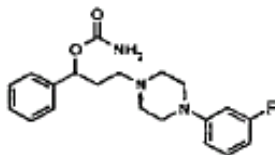
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-fluoro-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ¹H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.05 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 5.77 (t, 1H), 5.89 (br, 2H), 7.06 (m, 4H), 7.30-7.40 (m, 5H)

Ejemplo 42: 3-[4- (3-fluoro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

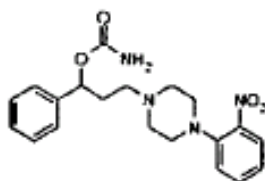
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 3-fluoro-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ¹H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.08 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 5.80 (t, 1H), 6.17 (br, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.20-7.45 (m, 6H)

Ejemplo 43: 3-[4- (2-nitro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

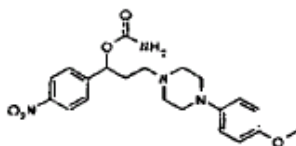
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 2-nitro-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, Acetona) d: 2.05 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.44-2.62 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 5.77 (t, 1H), 5.98 (br, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.57-7.76 (m, 2H)

Ejemplo 44: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1- (4-nitro-fenil)-propil éster de ácido carbámico

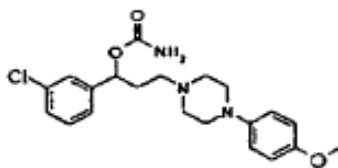
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-nitro acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.95 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.91 (br, 2H), 5.83 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.53 (d, 2H), 8.23 (d, 2H)

- 10 **Ejemplo 45:** 1- (3- cloro - fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

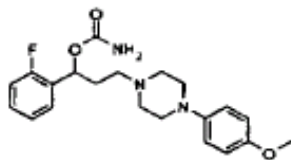
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-cloro acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.98 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.75 (br, 2H), 5.73 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.32 (m, 4H)

Ejemplo 46: 1- (2-fluoro-fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

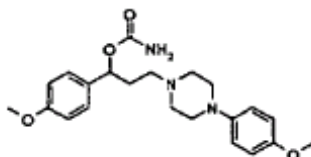
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2'-fluoro acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.88-2.00 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.89 (br, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.28 (m, 5H)

Ejemplo 47: 1- (4-metoxi-fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

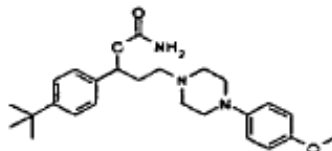
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-metoxi acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.97 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.87 (br, 2H), 5.69 (t, 1H), 6.88 (m, 6H), 7.30 (m, 2H)

Ejemplo 48: 1- (4-tert-butil-fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

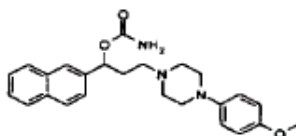
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-tert-butil acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.32 (s,9H), 1.94 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.80 (m, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.95 (t, 1H), 5.82 (br, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.24-7.38 (m, 6H)

Ejemplo 49: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-naftalen-2- il-propil éster de ácido carbámico

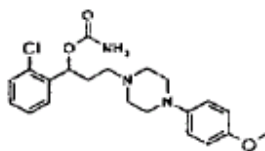
- 10 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2'-acetonaftona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.08 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.7 (br, 2H), 5.93 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.51 (m, 3H), 7.86 (m, 4H)

- 15 **Ejemplo 50:** 1- (2-cloro-fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

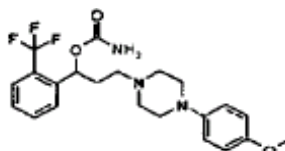
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2'-cloroacetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.08 (m, 2H), 2.58 (m, 6H), 3.10 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.85 (br, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.82-6.94 (m, 4H), 7.21-7.45 (m, 4H)

Ejemplo 51: 3-[4- (4- metoxi- fenil)-piperazin-1- il]-1- (2-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico

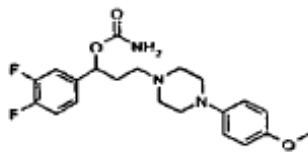
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2'-trifluorometilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 25 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.04 (m, 2H), 2.63 (m, 6H), 3.11 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.78 (br, 2H), 6, 12 (t, 1H), 6.83-6.95 (m, 4H), 7.37-7.69 (m, 4H)

Ejemplo 52: 1- (3, 4- difluoro - fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

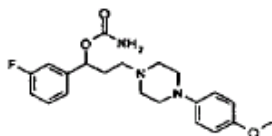
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3', 4'-difluorometil acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.92 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.11 (m, 3H)

Ejemplo 53: 1-(3-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

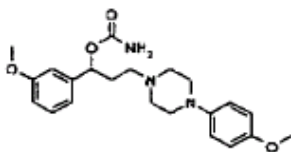
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-fluoro acetofenona y 4-metoxifenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.99 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.88 (br, 2H), 5.74 (t, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.10 (m, 3H), 7.33 (m, 1H)

- 10 **Ejemplo 54:** 1-(3-metoxifenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

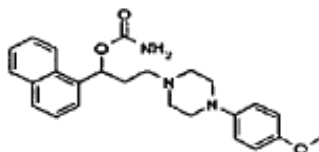
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-metoxi acetofenona y 4-metoxifenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.98 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.86 (br, 2H), 5.72 (t, 1H), 6.83 (m, 7H), 7.28 (m, 1H)

Ejemplo 55: 3-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-1-naftalen-1-il-propil éster de ácido carbámico

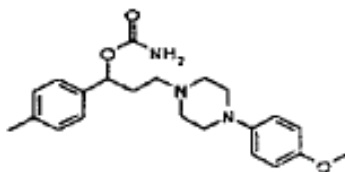
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 1'-acetonaftona y 4-metoxifenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.26 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.71 (br, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.45-7.58 (m, 4H), 7.62-7.92 (m, 2H), 8.25 (d, 1H)

Ejemplo 56: 3-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]-1-p-tolil-propil éster de ácido carbámico

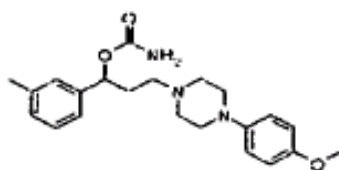
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-metilo acetofenona y 4-metoxifenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.17 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.64 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.78 (br, 2H), 5.87 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.23 (m, 4H)

Ejemplo 57: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1-m-tolil-propil éster de ácido carbámico

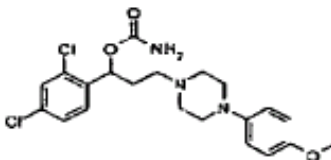
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-metilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.01 (m, 1H), 2.178 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.86 (br, 2H), 5.72 (t, 1), 6.89 (m, 4H), 7.18 (m, 4H)

- 10 **Ejemplo 58:** 1- (2, 4-dicloro-fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

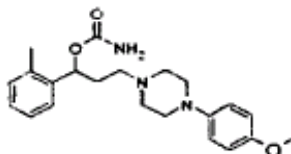
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo excepto para el uso de 2', 4'-dicloroacetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.06 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.76 (br, 2H), 6.07 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.32 (m, 3H)

Ejemplo 59: 3-[4- (4-metoxi - fenil)-piperazin-1- il]-1-o-tolil-propil éster de ácido carbámico

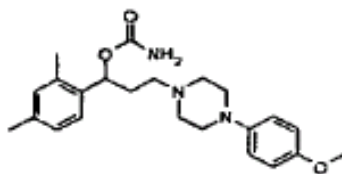
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2'-metilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.95-2.03 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.5-2.63 (m, 4H), 3.08-3.13 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.66 (br, 2H), 6.00 (t, 1H), 6.83-6.95 (m, 4H), 7.18-7.40 (m, 4H)

Ejemplo 60: 1- (2, 4- dimetil - fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

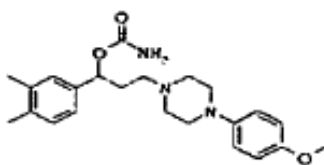
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2', 4'-dimetilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.94-2.04 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.60-2.63 (m, 4H), 3.08-3.13 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.65 (br, 2H), 5.96 (t, 1H), 6.87-7.06 (m, 6H), 7.27 (d, 1H)

Ejemplo 61: 1- (3, 4- dimetil - fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

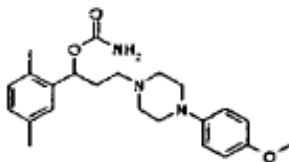
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3', 4'-dimetilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.01 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (br, 2H), 5.69 (t, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.14 (m, 3H)

- 10 **Ejemplo 62:** 1- (2,5- dimetil - fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

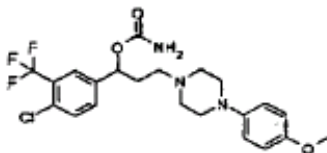
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2',5'-dimetilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.99 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.75 (br, 2H), 5.96 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.03 (dd, 2H), 7.18 (s, 1H)

Ejemplo 63: 1- (4- cloro -3- trifluorometil-fenil)-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin- 1- il]-propil éster de ácido carbámico

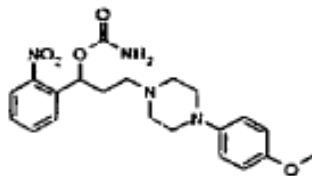
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'cloro-3'-trifluorometilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.93 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.89 (br, 2H), 5.77 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.52 (m, 4H)

Ejemplo 64: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1- (2-nitro-fenil)-propil éster de ácido carbámico

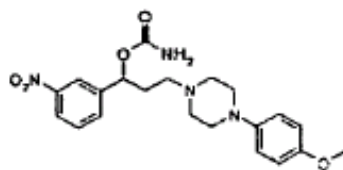
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2'-nitroacetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.07 (m, 2H), 2.62 (m, 6H), 3.09 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.80 (br, 2H), 6.27 (t, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.98 (d, 1H)

Ejemplo 65: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1- (3-nitro-fenil)-propil éster de ácido carbámico

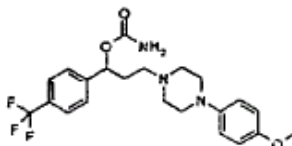
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-nitroacetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.98 (m, 2H), 2.42-2.65 (m, 6H), 3.11 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.01 (br, 2H), 6.22 (t, 1H), 6.78 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.98 (d, 1H)

- 10 **Ejemplo 66:** 3-[4- (4- metoxi - fenil)-piperazin-1- il]-1- (4-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico

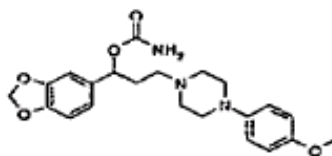
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-tiifluorometilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.97 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.73 (br, 2H), 5.80 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.64 (d, 2H)

Ejemplo 67: 1- benzol ,3] dioxol -5- il-3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

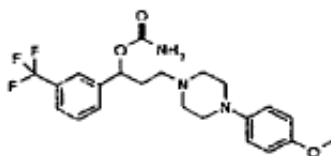
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3', 4'-metilenodioxi acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.19 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.75 (br, 2H), 5.65 (t, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.76-6.94 (m, 7H)

Ejemplo 68: 3-[4- (4- metoxi - fenil)-piperazin-1- il]-1- (3-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico

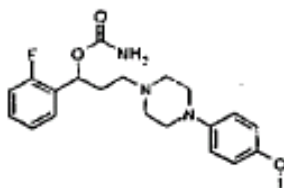
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3'-trifluorometilo acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.99 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.77 (br, 2H) 5.82 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.56 (m, 4H)

Ejemplo 69: 1-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

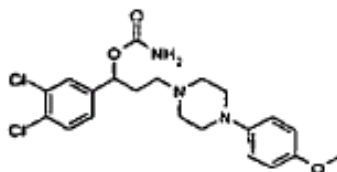
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 2'-fluoroacetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.14 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.91 (br, 2H), 6.02 (t, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.36 (m, 2H)

- 10 **Ejemplo 70:** 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

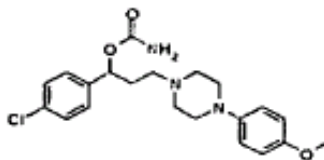
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3', 4'-dicloro acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.11 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 4.81 (br, 2H), 5.90 (t, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.28 (m, 2H)

Ejemplo 71: 1-(4-cloro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

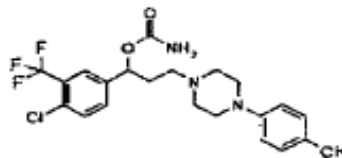
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-dicloro acetofenona y 4-metoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.98 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.83 (br, 2H), 5.87 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.32 (m, 4H)

Ejemplo 72: 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

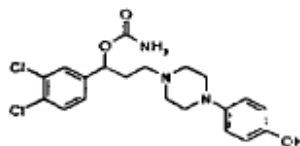
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-cloro-3'-trifluorometilo acetofenona y 4-hidroxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.01 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.71 (m, 4H), 4.92 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 6.80 (m, 4H), 7.49 (m, 2H), 7.70 (s, 1H)

Ejemplo 73: 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

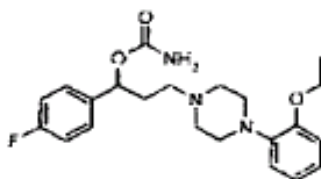
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 3', 4'-dicloroacetofenona y 4-hidroxi-fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.08 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 4.75 (br, 2H), 5.83 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.43 (m, 2H)

- 10 **Ejemplo 74:** 3-[4-(2-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-propil éster de ácido carbámico

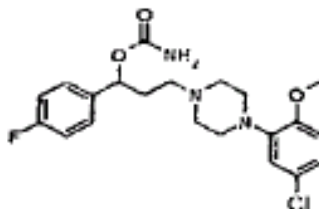
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 2-etoxi-fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.43 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.55-3.05 (m, 10H), 4.11 (m, 2H), 5.76 (t, 1H), 5.99 (br, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.13 (m, 3H), 7.44 (m, 2H)

Ejemplo 75: 3-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-propil éster de ácido carbámico

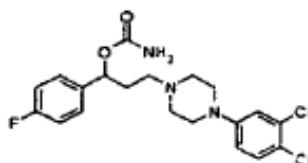
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 5-cloro-2-metoxi fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.38 (m, 2H), 2.54 (m, 6H), 3.04 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 5.73 (t, 1H), 5.93 (br, 2H), 6.93 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.51 (m, 1H)

Ejemplo 76: 3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-propil éster de ácido carbámico

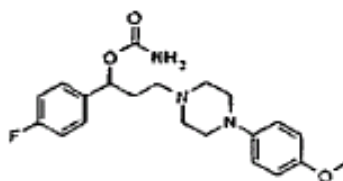
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 3,4-dicloro fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.22 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.54 (m, 6H), 3.24 (m, 2H), 5.72 (t, 1H), 5.97 (br, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.45 (m, 3H)

Ejemplo 77: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

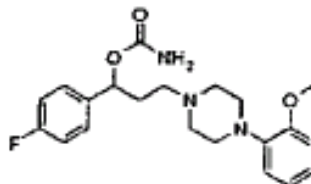
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 4-metoxi fenil piperazina como materiales de partida.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.89 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.93 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 6.86 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.39 (m, 2H)

- 10 **Ejemplo 78:** 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

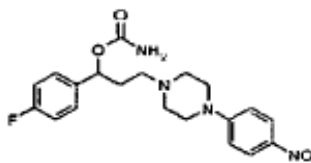
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 2-metoxi fenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.99 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.62 (br, 2H), 5.87 (t, 1H), 6.89-7.09 (m, 6H), 7.35 (m, 2H)

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

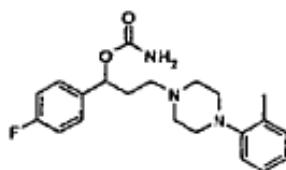
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 4-nitro fenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.07 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 4.65 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 8.18 (m, 2H)

Ejemplo 80: 1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico

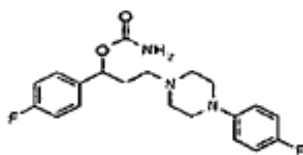
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 2-metilo fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.01 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 4.77 (br, 2H), 5.76 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.36 (m, 3H)

Ejemplo 81: 1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

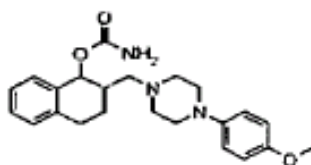
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 4-fluoro fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.89 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 4.82 (br, 2H), 5.80 (t, 1H), 6.89-7.09 (m, 5H), 7.24 (m, 3H)

- 10 **Ejemplo 82:** 2-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il éster de ácido carbámico

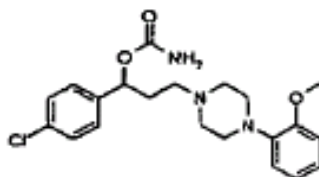
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de α -tetralona y 4-metoxifenil piperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.91 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.66 (br, 2H), 6.05 (t, 1H), 6.90 (m, 4H), 7.28 (m, 4H)

Ejemplo 83: 1-(4-clorofenil)-3-[4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico

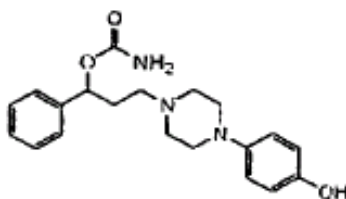
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-cloro acetofenona y 2-metoxifenil piperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.28 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.99 (br, 2H), 5.88 (t, 1H), 7.11 (m, 4H), 7.31 (m, 4H)

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

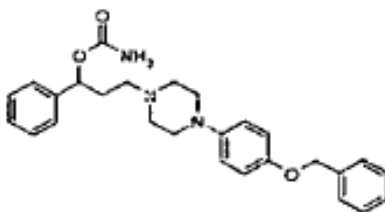
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de acetofenona y 4-hidroxifenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.99 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 5.12 (br, 2H), 5.78 (t, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.21 (m, 5H)

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

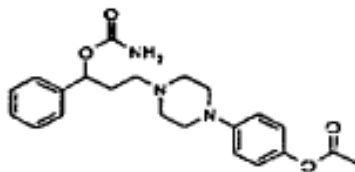
- 5 El compuesto 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico (2 mmol) preparado en el Ejemplo 84 se disuelve en tetrahidrofurano (25 mL), y se agregan allí carbonato de potasio (KCO_3 , 2.4 mmol) y bencilbromuro (2.4 mmol), y la mezcla resultante se agita a 70°C durante 10 horas. 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.
- 10



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.05 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 4.65 (br, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.87 (t, 1H), 7.29-7.43 (m, 9H)

Ejemplo 86: 4-[4-(3-carbamiloilo-3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-fenil éster de ácido acético

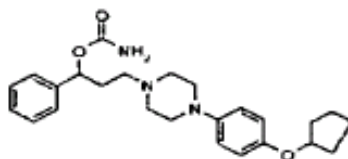
- 15 El compuesto 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico (2 mmol) preparado en el Ejemplo 84 se disuelve en tetrahidrofurano (25 mL), y se agregan allí trietilamina (2.4 mmol) y cloruro de acetilo (2.4 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.
- 20



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.04 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 4.74 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 87: 3-[4-(4-ciclopentiloxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

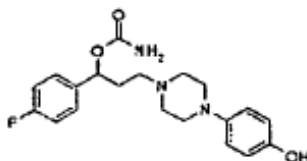
- 25 El compuesto 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico (2 mmol) preparado en el Ejemplo 84 se disuelve en tetrahidrofurano (25 mL), y se agregan allí trietilamina (2.4 mmol) y bromopentil (2.4 mmol), y la mezcla resultante se agita a 80°C durante 10 horas. La 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.
- 30



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.61 (m, 3H), 1.85 (m, 8H), 2.11 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.62 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 4.76 (br, 2H), 5.78 (t, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.34 (m, 5H)

Ejemplo 88: 1- (4- fluoro - fenil)-3-[4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico

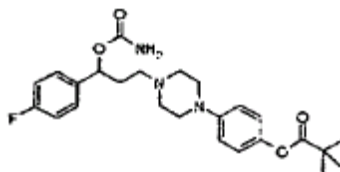
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 1 excepto para el uso de 4'-fluoro acetofenona y 4-hidroxi fenil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.97 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 4.78 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 7.07 (m, 5H), 7.23 (m, 3H)

- 10 **Ejemplo 89:** 1- (4- fluorofenil)-3- (4- (4- (pivaloiloxi)fenil)piperazin-1- il)propil carbamato

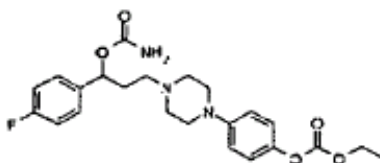
El compuesto 1- (4-fluoro-fenil)-3- (4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico (2 mmol) preparado en el Ejemplo 88 se disuelve en acetona (15 mL), y se agrega trietilamina (2.4 mmol) y se agrega en forma de gotas trimetil cloruro de acetilo (2.4 mmol), y la mezcla resultante luego se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.35 (m, 9H), 1.97 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.64 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 4.90 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.08-7.038 (m, 4H)

Ejemplo 90: 4-{4-[3-carbamoiloxi-3- (4-fluoro-fenil)-propil]-piperazin-1- il}-fenil etil éster de ácido carbónico

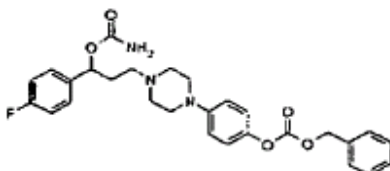
- 25 El compuesto 1- (4-fluoro-fenil)-3-[4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico (0.93 mmol) preparado en el Ejemplo 88 se disuelve en acetona (15 mL), y se agrega trietilamina (1.86 mmol) y se agrega en forma de gotas cloroformato de etilo (2.4 mmol), y la mezcla resultante luego se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.



- 30 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.40 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 4.79 (br, 2H), 5.72 (t, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.06 (m, 4H), 7.34 (m, 4H)

Ejemplo 91: 4-{4-[3- carbamoiloxi -3- (4- fluoro - fenil)- propilo]- piperazin -1- ilo }-fenil éster de bencil éster de ácido carbónico

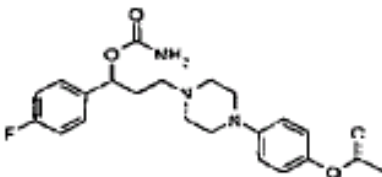
El compuesto 1- (4-fluoro-fenil)-3-[4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico (1 mmol) preparado en el Ejemplo 88 se disuelve en acetona (20 mL), y se agrega trietilamina (2 mmol) y se agrega en forma de gotas bencil clorofornato (2.4 mmol), y la mezcla resultante luego se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 1.99 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.90 (br, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.33 (m, 9H)

Ejemplo 92: 4-{4-[3- carbamoiloxi -3- (4-fluoro-fenil)-propil]-piperazin-1- il}-fenil éster de ácido acético

El compuesto 1- (4-fluoro-fenil)-3-[4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1- il]-propil éster de ácido carbámico (0.6 mmol) preparado en el Ejemplo 88 se disuelve en acetona (15 mL), y se agrega trietilamina (1.2 mmol) y se agrega en forma de gotas cloruro de acetilo (2.4 mmol), y la mezcla resultante luego se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.

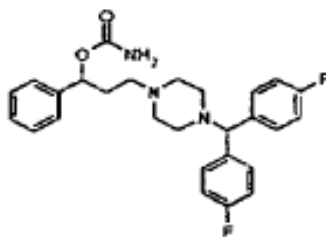


¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) d: 2.02 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 4.82 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.88-7.09 (m, 6H), 7.33 (m, 2H)

Ejemplo 93: 3-{4-[bis - (4- fluoro - fenil)-metil]-piperazin-1- il}-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

Se disuelven 3-cloro propiofenona (4 mmol) y 4, 4'-bistrifluorofenilpiperazina (5.2 mmol) en acetonitrilo (50 mL), y se agrega en forma de gotas trietilamina (5.2 mmol), y la mezcla resultante se agita a 80° C durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se diluye con agua, y 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 separa y se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1). El compuesto resultante (3.5 mmol) se disuelve en metanol (20 mL), y se enfría a 0° C, y se agrega lentamente a la mezcla borohidruro de sodio (5 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentra bajo presión reducida, y se obtiene un gránulo amarillo. Luego, el glóbulo amarillo preparado se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1:1) para obtener un compuesto crudo.

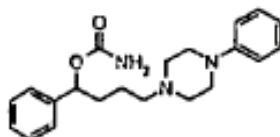
El compuesto crudo preparado (2 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (10 mL), y se agrega a esto 1, 1'-carbodiimidazol (4 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agrega a la mezcla exceso de hidróxido de amonio, y la mezcla resultante luego se agita a 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, y se concentra bajo presión reducida. El gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.



^1H RMN (200 MHz, Acetona) d 2.34 (m, 10H), 2.84 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 5.7 (t, 1H), 5.99 (br, 2H), 7.07 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.50 (m, 4H)

Ejemplo 94: 1- fenil -4- (4- fenil -piperazin-1- il)-butil éster de ácido carbámico

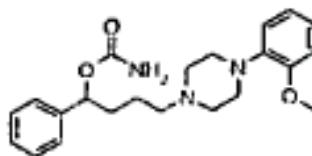
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 93 excepto para el uso de 4-bromobutirofenona y fenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (500 MHz, DMSO) d 1.82 (m, 2H), 2.78 (m, 3H), 3.08 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 5.51 (br, 2H), 5.78 (t, 1H), 7.01 (m, 5H), 7.23 (m, 5H)

- 10 **Ejemplo 95:** 4-[4- (2- metoxi - fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

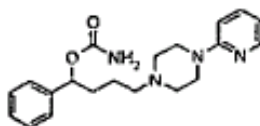
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 93 excepto para el uso de 4-bromobutirofenona y 2-metoxifenilpiperazina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (500MHz, DMSO) d 1.88 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 6H), 3.52 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.42 (br, 2H), 5.51 (t, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 96: 1- fenil -4- (4- piridin -2- il-piperazin-1- il)-butil éster de ácido carbámico

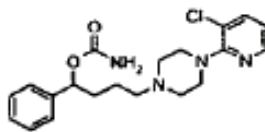
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 93 excepto para el uso de 4-bromobutirofenona y 2-piridilpiperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (500MHz, DMSO) d 3.12 (m, 6H), 3.44 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 4.52 (m, 4H), 5.55 (t, 1H), 6.51-6.91 (br, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 5H), 8.01 ((m, 2H)

Ejemplo 97: 4-[4- (3- cloro - piridin -2- ilo)-piperazin-1- il] -1-fenil-butil éster de ácido carbámico

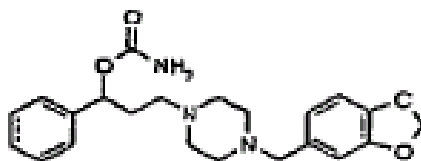
- 25 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 93 excepto para el uso de 4-bromobutirofenona y 1- (3-cloro-piridin-2- il)-piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (500 MHz, DMSO) d 1.78 (m, 5H), 3.80 (m, 3H), 3.52 (m, 3H), 3.41 (m, 3H), 5.02 (br, 2H), 5.50 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.91 (m, 1H), 8.31 (m, 1H)

Ejemplo 98: 3-(4-benzo [1,3] dioxol-5- ilmetil-piperazin-1- il)-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

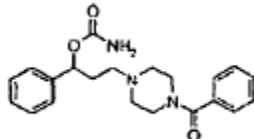
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 93 excepto para el uso de 3-cloropropiofenona y 3,4-metileno dioxi bencilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, Acetona) d 1.99 (m, 2H), 2.35 (m, 10H), 3.40 (d, 2H), 5.78 (t, 1H), 5.97 (br, 4H), 6.78 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.36 (m, 5H)

- 10 **Ejemplo 99:** 3-(4-benzoil-piperazin-1-ilo)-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

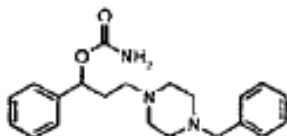
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 93 excepto para el uso de 3-cloropropiofenona y benzoil piperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d 1.9-2.3 (m, 8H), 3.2-3.8 (br, 4H), 4.95 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 7.32-7.39 (m, 10H)

- 15 **Ejemplo 100:** 3-(4-bencil - piperazin -1- ilo)-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 93 excepto para el uso de 3-cloropropiofenona y bencil piperazina como materiales de partida.



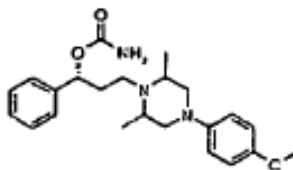
^1H RMN (200 MHz, Acetona) d 2.07 (m, 2H), 2.41 (m, 10H), 3.53 (s, 2H), 4.90 (br, 2H), 5.70 (t, 1H), 7.31 (m, 10H)

- 20 **Ejemplo 101:** (R)-3-[4-(4-metoxi - fenil)-2,6-dimetil-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

Se disuelve (R)-3cloro-1-fenil-1-propanol (10 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se agregan a la mezcla resultante y 2,6-dimetil-4-metoxi fenilpiperazina (12 mmol) y trietilamina (12 mmol). La mezcla preparada se agita a 80° C durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y luego se concentra bajo presión reducida para obtener un gránulo. El gránulo preparado (8.2 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (50 mL), y se agrega a esto 1, 1'-carbonilo dimidazol (16.5 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega a la mezcla exceso de hidróxido de amonio, y la mezcla resultante se agita durante 2. La mezcla de reacción resultante se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo para obtener una fase orgánica. Luego, la fase orgánica preparada se seca sobre sulfato de magnesio, y se

25

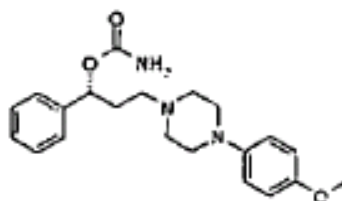
concentra bajo presión reducida. El gránulo amarillo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo= 1:1) para obtener el compuesto del título.



5 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d 1.05 (dd, 6H), 1.99 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.71 (br, 2H), 5.66 (t, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.3 (m, 5H)

Ejemplo 102: 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo]-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 101 excepto para el uso de (R)-3-cloro-1-fenil-1-propanol y 4-metoxifenilpiperazina como materiales de partida.

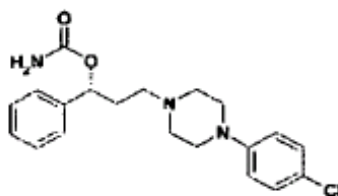


10 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.12 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.87 (br, 2H), 5.79 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 103: 3-[4- (4-cloro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-propil éster de ácido (R)- carbámico

El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 101 excepto para el uso de (R)-3-cloro-1-fenil-1-propanol y 4-clorofenilpiperazina como materiales de partida.

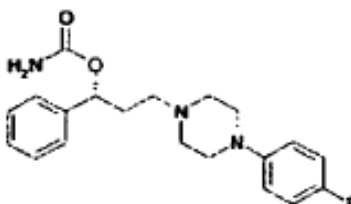
15



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 4.67 (br, 2H), 5.76 (t, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (m, 5H)

Ejemplo 104: (R)- 3-[4- (4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico

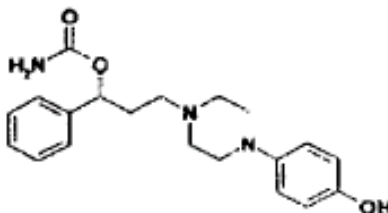
20 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 101 excepto para el uso de (R)-3-cloro-1-fenil-1-propanol y 4-fluorofenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 4.83 (br, 2H), 5.75 (t, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 105: (R) 3-[4- (4-hidroxi-fenil)-piperazin-1- il] -1-fenil-propil éster de ácido carbámico

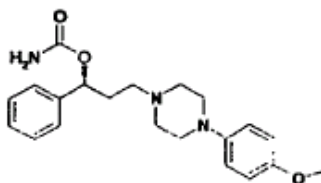
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 101 excepto por el uso de (R)-3-cloro-1-fenil-1-propanol y 4-hidroxifenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 1.99 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 5.12 (br, 2H), 5.78 (t, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.21 (m, 5H)

Ejemplo 106: (S) 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il] -1-fenil-propil éster de ácido carbámico

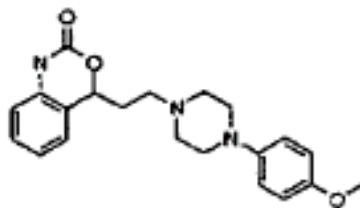
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 101 excepto por el uso de (S)-3-cloro-1-fenil-1-propanol y 4-metoxifenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d: 2.12 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.87 (br, 2H), 5.79 (t, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 107: 4-{2-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-etil}-1, 4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

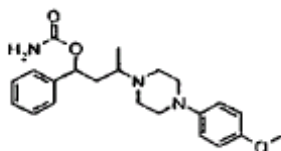
Se disuelven 2'-nitro acetofenona (4.67 mmol) y 4-metoxifenilpiperazina (5.61 mmol) en etanol (30 mL), y la mezcla resultante se ajusta a pH 2 a 3 al agregar en forma de gotas ácido clorhídrico concentrado. Se agrega a la mezcla paraformaldehído (37.36 mmol), y la mezcla resultante se pone en reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se destila bajo presión reducida, se neutraliza con 1 solución acuosa de cloruro de sodio normal, se diluye con agua, 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 separa y se purifica con cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo=1:1) para obtener un compuesto crudo. El compuesto crudo separado (3.65 mmol) se disuelve en metanol (30 mL), y se enfría a 0° C, y se agrega lentamente a la mezcla borohidruro de sodio (NaBH_4 , 7 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentra bajo presión reducida. Luego, el gránulo naranja resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo=1:1). El compuesto purificado (3.1 mmol) se disuelve en metanol, y se somete a reacción de hidrogenación en la presencia de catalizador de platino para obtener un compuesto amino con un grupo nitro reducido. El compuesto preparado (1.21 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (20 mL), y se agrega trietilamina (3 mmol), y se agrega lentamente a la mezcla fosgeno (una solución de tolueno 2.4 M, 1.21 mmol). En este caso, se mantiene cuidadosamente la 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 (200 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.58 (t, 1H), 6.85 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 9.14 (s, 1H)

Ejemplo 108: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

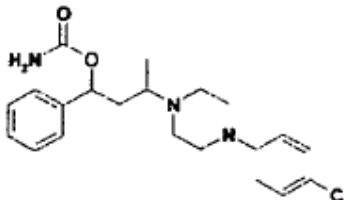
- 5 Se disuelven fenil-1-propenil-cetona (4.1 mmol) y 4-metoxi fenilpiperazina (4.9 mmol) en etanol (30 mL), y la mezcla resultante se agita a 72° C durante 48 horas. La mezcla se destila bajo presión reducida, se diluye con agua, y luego se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se destila bajo presión reducida, se seca sobre sulfato de magnesio, y se filtra, y el filtrado resultante se concentra bajo presión reducida, y se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=4:1) para obtener un compuesto crudo. El compuesto crudo
- 10 preparado (2.9 mmol) se disuelve en metanol (20 mL), y se agrega lentamente a la mezcla NaBH_4 (3.8 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se concentra bajo presión reducida, y se obtiene un gránulo amarillo. El gránulo amarillo preparado se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo=1: 1). El compuesto purificado (2 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (15 mL), y se agrega 1, 1'-carbodiimidazol (4 mmol) al compuesto purificado. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1
- 15 hora, y se agrega a la mezcla exceso de hidróxido de amonio, y la mezcla resultante 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 gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:1) para obtener un compuesto final.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1.81 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.80 (br, 2H), 6.02 (t, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.36 (m, 5H)

Ejemplo 109: 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

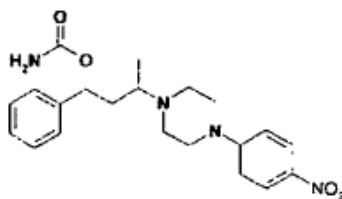
- 25 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 4-clorofenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 8H), 3.18 (m, 3H), 4.69 (br, 2H), 5.90 (t, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.32 (m, 5H)

Ejemplo 110: 3-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

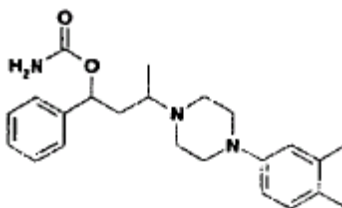
- 30 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 4-nitrofenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d 1.81 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.20-2.90 (m, 8H), 3.45 (m, 3H), 4.75 (br, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 8.13 (m, 2H)

Ejemplo 111: 3-[4-(3, 4-dimetil-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

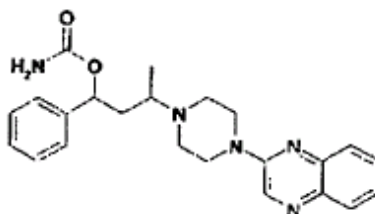
- 5 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 3, 4-dimetilfenilpiperazina como materiales de partida.



^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d 1.72 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.80 (m, 3H), 3.17 (m, 5H), 5.01 (br, 2H), 5.82 (t, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.37 (m, 5H)

- 10 **Ejemplo 112:** 3-[4-(4-quinoxalina-fenil)-piperazin-1- il] -1-fenil-butil éster de ácido carbámico

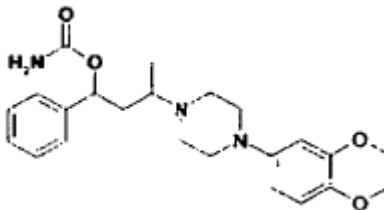
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 2-piperazin-1- il-quinoxalina como materiales de partida.



- 15 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d 1.71 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.48-2.78 (m, 7H), 3.83 (m, 3H), 4.69 (br, 2H), 5.87 (t, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.61 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 8.59 (d, 1H)

Ejemplo 113: 3-[4-(3, 4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilo]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

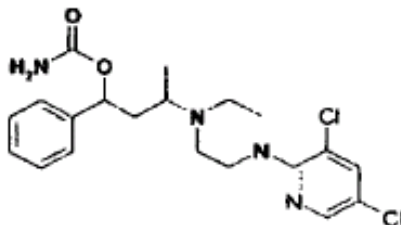
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 3, 4-dimetoxifenilpiperazina como materiales de partida.



- 20 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) d 1.32 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.10 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.01 (br, 2H), 5.89 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.33 (m, 5H)

Ejemplo 114: 3-[4- (3,5-dicloro-piridin-2- il-piperazin-1- il)-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

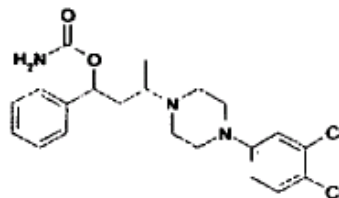
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 3,5-dicloropiridilpiperazina como materiales de partida.



- 5 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (m, 1H) 2.21 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 3.36 (m, 5H), 5.01 (br, 2H), 5.91 (t, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.60 (m, 1H), 8.10 (m, 1H)

Ejemplo 115: 3-[4- (3, 4-dicloro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

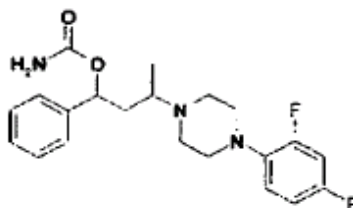
El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 3, 4-diclorofenilpiperazina como materiales de partida.



- 10 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.20-2.60 (m, 5H), 2.75 (m, 2H), 3.16 (m, 3H), 4.96 (br, 2H), 5.91 (t, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.36 (m, 6H)

Ejemplo 116: 3-[4- (2, 4-difluoro-fenil)-piperazin-1- il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico

- 15 El compuesto del título se prepara en la misma forma como en el Ejemplo 104 excepto por el uso de fenil-1-propenilcetona y 2, 4-difluorofenilpiperazina como materiales de partida.

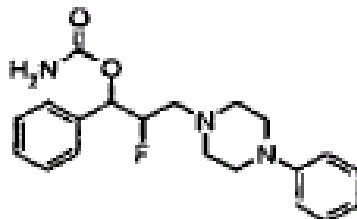


- ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) 1.86 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 3.06 (m, 3H), 4.98 (br, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.79 (m, 3H), 7.36 (m, 5H)

Ejemplo 117: 2- fluoro -1- fenil-3- (4 -fenil -piperazin-1- il)-propil éster de ácido carbámico

- 20 Se disuelven 3-cloropropiofenona (14.77 mmol) y fenilpiperazina (17.7 mmol) en acetonitrilo (50 mL), y se agrega a esto trietilamina (17.7 mmol), y la mezcla resultante se agita a 80° C durante 24 horas. La mezcla de reacción resultante se diluye con agua, y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica extraída se recolecta, se lava con agua y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, y luego se concentra bajo presión reducida para obtener un gránulo. El gránulo preparado (1.75 mmol)
- 25 se disuelve en tetrahidrofurano (20 mL), y se agrega en forma de gotas 1.5 mol de una solución de diimida de ciclohexanolitio (1.92 mmol) mientras que la mezcla resultante se mantiene a una temperatura de -78° C. Luego, la mezcla resultante se agita a -78° C durante 10 minutos, y luego se agita a 0° C durante 30 minutos. Después que la mezcla resultante se enfría de nuevo y se mantiene a una temperatura de -78° C, se agrega a la mezcla N-fluorobencenosulfonimida (2.27 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.
- 30 La mezcla de reacción resultante se diluye al agregar una solución de cloruro de amonio saturada, y la mezcla de reacción diluida se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. En este caso, el gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:4) para obtener un compuesto crudo. El compuesto crudo preparado (1.5

mmol) se disuelve en metanol (20 mL), y se agrega lentamente a la mezcla NaBH₄ (3.0 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentra bajo presión reducida para retirar los solventes. El gránulo resultante luego se purifica con cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo= 1:2) para obtener un compuesto crudo. El compuesto crudo preparado (1 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (20 mL), y se agrega a esto 1, 1'-carbodiimidazol (2 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agrega a la mezcla exceso de hidróxido de amonio, y la mezcla resultante 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 luego se concentra bajo presión reducida. El gránulo resultante se purifica con cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo= 1:4) para obtener un compuesto final.



¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2.59 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 4.92 (m, 1H, J=48Hz), 5.52 (br, 2H), 5.92 (m, 1H, J=18Hz), 6.90 (m, 3H), 7.34 (m, 7H)

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

2. Prueba de contorsiones en ratones inducidas por ácido acético

Una prueba de contorsiones 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 un ratón ICR macho que pesa 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 una solución acuosa de 0.8 % de ácido acético al ratón ICR macho para inducir dolor abdominal del ratón ICR macho. Después de la administración de ácido acético, se pone al ratón ICR macho en una jaula vacía, y se cuenta el número de contorsiones de los ratones durante 10 minutos. El término "contorsión" representa una acción de reflejo en la que el ratón abiertamente extiende su abdomen mediante el estiramiento de sus patas traseras debido a dolor abdominal. El efecto analgésico del material de prueba se representa por la relación de supresión de respuesta al dolor $\{[(\text{Número de contorsiones del grupo administrado con vehículo} - \text{Número de contorsiones del material de Prueba del grupo administrado}) / (\text{Número de contorsiones de grupo administrado con vehículo})] \times 100 \%$ o 50 % de cantidad Efectiva (ED₅₀ (dosis efectiva media); una cantidad del material de prueba que se requiere para suprimir 50 % de comportamientos de dolor) del material de Prueba. El ED (dosis efectiva media) se determina al calcular la relación de supresión de respuesta al dolor en por lo menos tres dosis de los materiales de prueba y se somete a regresión lineal. A partir de estos resultados, se observa que entre mayor es el efecto analgésico muestra mayor relación de supresión de respuesta al dolor (%), pero menor valor ED.

3. Fase tardía en ratón de prueba de Formalina

Una prueba de formalina es otro modelo para medir un efecto analgésico de fármacos. Cuando se administra subcutáneamente solución de formalina dentro de la superficie de la planta de una pata trasera del ratón, este muestra comportamientos específicos de dolor tal como sosteniendo inmediatamente arriba y abajo, retorciendo y lamiendo la pata izquierda del ratón. Estos comportamientos de dolor tienen un patrón bifásico, y por lo tanto se dividen en un comportamiento de fase temprana dentro de 10 segundos después de la administración de formalina; y un comportamiento de fase tardía de hasta 10 a 60 minutos. El efecto médico observado en la fase tardía de prueba de formalina significa un efecto analgésico del material de prueba en el modelo de dolor inflamatorio, y también llega a ser una medición que puede predecir los efectos médicos en el modelo de dolor neuropático (Visser K et.al, 2003). Se administra oralmente un material de prueba a un ratón ICR macho que pesa 30 a 35 después de 1 hora de la administración oral, 20 µl de una solución de formalina al 2.5% se inyecta subcutáneamente dentro de la superficie de la planta de la pata trasera de un ratón para inducir dolor. Después de 20 minutos de la administración de la solución de formalina, el momento cuando el ratón muestra comportamientos de dolor (retorcer, lamer, etc.) se registra durante 15 minutos, y se cuantifica. El efecto analgésico del material de prueba se representa por la 'relación de supresión de respuesta del dolor' $\{[(\text{Tiempo de respuesta de dolor de grupo administrado con Vehículo} - \text{Tiempo de respuesta de dolor del material de Prueba-grupo administrado}) / (\text{Tiempo de respuesta de dolor de Vehículo-grupo administrado})] \times 100\%$, o "50% de Cantidad efectiva (ED; una cantidad de un material de prueba es decir requerido para suprimir 50% de los

comportamientos de dolor) del material de Prueba". La ED (dosis media efectiva) se determina al calcular la relación de supresión de respuesta de dolor en por lo menos tres dosis de materiales de prueba y se somete a regresión lineal. A partir de estos resultados, se observa que entre mayor sea el efecto analgésico muestra mayor relación de supresión de respuesta al dolor (%), pero menor valor ED₅₀.

5

[Tabla 1]

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 1: 1-fenil-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 6.31 po	ED ₅₀ = 8.43 po
Ejemplo 2: 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 2.14 po	ED ₅₀ = 2.20 po
Ejemplo 4: 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il) -propil éster de ácido carbámico	48%	13%

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 5: 1-(4-tert-butil-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbónico	62%	51%
Ejemplo 6: 1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 2.79 po	ED ₅₀ = 4.45 po
Ejemplo 7: 1-(3-cloro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	59%	27%
Ejemplo 8: 1-(4-metoxi-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	43%	38%
Ejemplo 9: 1-(4-nitro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	91%	ED ₅₀ = 2.39 po
Ejemplo 10: 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-p-tolil-propil éster de ácido carbámico	100% (10 ip)	64%
Ejemplo 11: 3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	48%	-
Ejemplo 12: 1-fenil-3-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	18%	-
Ejemplo 13: 3-[4-(2,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	34%	-
Ejemplo 16: 1-fenil-3-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 2.92 ip	ED ₅₀ = 11.6 po
Ejemplo 17: 3-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	19%	-
Ejemplo 18: 3-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	52%	-
Ejemplo 19: 3-[4-(2,6-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	48%	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED ₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 20: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 3.12 po	ED ₅₀ = 5.77 po
Ejemplo 21: 3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	88%	61%
Ejemplo 22: 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	52% (10 ip)	-7%
Ejemplo 23: 3-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	37%	-
Ejemplo 24: 1-fenil-3-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 0.81 ip	-
Ejemplo 25: 1-fenil-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	86% (10 ip)	-
Ejemplo 26: 3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	55% (10 ip)	-
Ejemplo 27: 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 7.80 po	-
Ejemplo 28: 3-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	48% (10 ip)	-
Ejemplo 29: 3-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	99%	-
Ejemplo 30: 3-(4-benzo[1,3] dioxol-5-il-piperazin-1-il)-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	93%	-
Ejemplo 31: 3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	85%	-
Ejemplo 32: 3-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	23%	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED ₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 33: 3-[4-(3,5-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	13%	-
Ejemplo 34: 1-fenil-3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	21%	-
Ejemplo 35: 3-[4-(2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	50%	-
Ejemplo 36: 3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 17.5 po	-
Ejemplo 37: 1-fenil-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 1.96 ip	ED ₅₀ = 42.4 po
Ejemplo 38: 1-fenil-3-(4-p-tolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico		
Ejemplo 39: 1-fenil-3-[4-(3-trifluoro metil-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	15% (10 ip)	-
Ejemplo 40: 1-fenil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 1.64 ip	-
Ejemplo 41: 3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 0.34 ip	ED ₅₀ = 33.2 po
Ejemplo 42: 3-[4-(3-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	96% (10 ip)	-
Ejemplo 43: 3-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	25% (10 ip)	-
Ejemplo 44: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-nitro-fenil)-propil éster de ácido carbámico	64%	-
Ejemplo 45: de ácido carbámico 1-(3-cloro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster	62%	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 46: de ácido carbámico 1-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster	42%	-
Ejemplo 47: 1-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	53%	-
Ejemplo 48: 1-(4-tert-butil-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	93%	-
Ejemplo 49: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-naftalen-2-il-propil éster de ácido carbámico	64%	-
Ejemplo 50: 1-(2-cloro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	49%	-
Ejemplo 51: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico	95%	-
Ejemplo 52: 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	61%	-
Ejemplo 53: 1-(3-fluoro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	57%	-
Ejemplo 54: 1-(3-metoxi-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	69%	-
Ejemplo 55: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-naftalen-1-il-propil éster de ácido carbámico	16%	-
Ejemplo 56: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-p-tolil-propil éster de ácido carbámico	93%	-
Ejemplo 57: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-m-tolil-propil éster de ácido carbámico	52%	-
Ejemplo 58: 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	16%	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 59: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-o-tolil-propil éster de ácido carbámico	48%	-
Ejemplo 60: 1-(2,4-dimetil-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	62%	-
Ejemplo 61: 1-(3,4-dimetil-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	58%	-
Ejemplo 62: 1-(2,5-dimetil-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	62%	-
Ejemplo 63: 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	46%	-
Ejemplo 64: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(2-nitro-fenil)-propil éster de ácido carbámico	59%	-
Ejemplo 65: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(3-nitro-fenil)-propil éster de ácido carbámico	39%	-
Ejemplo 66: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico	95%	-
Ejemplo 67: 1-benzo-1,3] dioxol-5-il-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propiléster de ácido carbámico	57%	-
Ejemplo 68: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(3-trifluorometil-fenil)-propil éster de ácido carbámico	48%	-
Ejemplo 69: 1-(2-fluoro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	57%	-
Ejemplo 70: 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	51%	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 71: 1-(4-cloro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	61%	-
Ejemplo 72: 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	53%	-
Ejemplo 73: 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	55%	-
Ejemplo 74: 3-[4-(2-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-propil éster de ácido carbámico	44%	-
Ejemplo 75: 3-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-propil éster de ácido carbámico	14%	-
Ejemplo 76: 3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-propil éster de ácido carbámico	50%	-
Ejemplo 77: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 12.4 po	-18%
Ejemplo 78: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	34%	-
Ejemplo 79: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	70%	-5%
Ejemplo 80: 1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	29%	-
Ejemplo 81: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	52%	-
Ejemplo 82: 2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il éster de ácido carbámico	55%	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 85: 3-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	58%	-
Ejemplo 86: 4-[4-(3-carbamiloilo-3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-fenil éster de ácido acético	ED ₅₀ = 7.52 po	34%
Ejemplo 87: 3-[4-(4-ciclopentiloilo-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	58%	-
Ejemplo 88: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 7.24 po	22%
Ejemplo 89: 1-(4-fluorofenil)-3-(4-(4-(pivaloil oxil)-fenil))piperazin-1-il propil carbamato	63%	-
Ejemplo 90: 4-{4-[3-carbamiloilo-3-(4-fluoro-fenil)-propil] -piperazin-1-il}-fenil etil éster de ácido carbónico	ED ₅₀ = 23.4 po	-
Ejemplo 91: bencil éster de 4-{4-[3-carbamiloilo-3-(4-fluoro-fenil)-propil] -piperazin-1-il}-fenil éster de ácido carbónico	45%	-
Ejemplo 92: 4-{4-[3-carbamiloilo-3-(4-fluoro-fenil)-propil] -piperazin-1-il}-fenil éster de ácido acético	ED ₅₀ = 0.22 ip ED ₅₀ = 5.66 po	-
Ejemplo 93: 3-{4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	47% (10 ip)	30%
Ejemplo 94: 1-fenil-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-butil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 0.25 ip ED ₅₀ = 3.61 po	ED ₅₀ = 2.79 ip
Ejemplo 95: 4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil -butil éster de ácido carbámico	100% (10 ip)	-
Ejemplo 96: 1-fenil-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil éster de ácido carbámico	79% (10 ip)	-
Ejemplo 97: 4-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil de ácido carbámico éster	100% (10 ip)	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 98: 3-(4-benzo[1,3] dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il) -1-fenil-propil éster de ácido carbámico	-13% (10 ip)	-
Ejemplo 99: 3-(4-benzoil-piperazin-1-il)-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	44% (10 ip)	-
Ejemplo 100: 3-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	32% (10 ip)	-
Ejemplo 101: (R)-3-[4-(4-metoxi-fenil)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	48%	-
Ejemplo 102: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil -propil éster de ácido carbámico (R)	ED ₅₀ = 3.15 po	ED ₅₀ = 4.77 po
Ejemplo 105: (R) 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil -propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ =6.49 po	20.9%@10ip
Ejemplo 106 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil -propil éster: de ácido carbámico (S)	ED ₅₀ =1.43ip	ED ₅₀ =12.5po
Ejemplo 107: 4-{2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-1,4-dihidro-benzo [d][1,3]oxazin-2-ona	35%	-
Ejemplo 108: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil -butil éster de ácido carbámico	83.5%	-
Ejemplo 109: 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	84%	-
Ejemplo 110: 3-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	17%	-
Ejemplo 111: 3-[4-(3,4-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	95%	-
Ejemplo 112: 3-[4-(4-quinoxalina-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	72%	-
Ejemplo 113: 3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	57%	-

(continuación)

Resultados en prueba de contorsión inducida por Ácido Acético y fase tardía en ratón con prueba de Formalina		
Compuesto	Relación de supresión de respuesta al dolor (% a 10 po) o ED ₅₀ (po o ip)	
	Contorsión AA	Formalina
Ejemplo 114 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	39%	-
Ejemplo 115: 3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	68%	-
Ejemplo 116: 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	87%	-
Ejemplo 117: 2-fluoro-1-fenil-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	ED ₅₀ = 32.2 po	-

Se ha sabido que las acciones de los receptores de serotonina (5-HT) se relacionan cercanamente con la inducción de diversos trastornos siquiátricos, por ejemplo, depresión, ansiedad, esquizofrenia, fobia, obsesión, migraña, trastorno de pánico, etc. El receptor de serotonina se divide en subtipos que incluyen 5-HT₁, 5-HT₂, 5HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇, etc. En particular, el receptor 5-HT₁ se divide en subtipos: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, etc. A partir de la prueba electrofisiológica preclínica, se encuentra que el receptor 5-HT_{1A} de neurona postsináptica se asocia con el efecto anti-depresión. También, se encuentra el estímulo del receptor 5-HT_{1A} del post-sináptico que aumenta la ansiedad, y la activación del receptor 5-HT_{1A} del presináptico reduce la ansiedad. El receptor 5-HT_{2A} tiende a reducirse drásticamente desde la adolescencia hasta la madurez de un humano normal, y a reducirse lentamente después de la madurez. Un nivel del receptor 5-HT_{2A} en un paciente joven que sufre de depresión es menor que aquel del humano normal, y por lo tanto se encuentra que la deficiencia de serotonina en una región amplia del cerebro puede ser una que provoca depresión en la vejez. Los compuestos mencionados anteriormente se prueban para efectos medicinales contra la depresión y ansiedad a través de su unión al receptor y el receptor 5-HT_{2A}.

Unión al 5 Receptor - HT1A

Se anestesiaron 10 ratas Sprague-Dawley (SD) de 6 semanas de edad en un contenedor de éter durante 5 minutos, los cerebros se retiraron de las ratas, y las regiones corticales luego se retiraron de los cerebros de las ratas. Las regiones corticales de las ratas se pusieron en una solución reguladora de Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) y se homogenizaron, y el homogenato se centrifugó dos veces a 4° en una velocidad rotatoria de 50,000 g para obtener un precipitado (proteína de membrana). El precipitado se puso en una solución reguladora, y se homogenizó, que se utilizó después como una fuente de proteína. Se utilizó 2 nM [3H]-8-OH-DPAT como un isótopo radioactivo, y se utilizó 10 uM de serotonina para retirar las uniones no específicas. Se pusieron 25 ul del compuesto, 100 ul de una solución de isótopo radioactivo acuoso, y 100 ul de la fuente de proteína, y se mantuvieron a 25° C durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró con un filtro de membrana en un cosechador de 96 pozos cuando se completó la reacción de placa de 96 pozos. La competitividad del compuesto [3H]-8-OH-DPAT se determinó al tomar el filtro de membrana y medir la radioactividad del filtro de membrana en un contador de centelleo, y se determinó un valor IC₅₀ al medir la concentración del compuesto. La reacción específica del compuesto representa 90% o más. Se llevaron a cabo experimentos generales de acuerdo con el método por Middlemiss et al. (1984, Eur. J. Pharmacol.).

Unión al Receptor 5 - HT2A

Se anestesiaron 10 ratones Sprague-Dawley de 6 semanas de edad (SD) en un contenedor de éter durante 5 minutos, los cerebros se retiraron de las ratas, y luego se separaron las regiones corticales de los cerebros de las ratas. Las regiones corticales de las ratas se pusieron en una solución reguladora Tris-HCl (50 mM, pH 7.7) y se homogenizaron, y el homogenato se centrifugó dos veces a 4° C a una velocidad de rotación de 50,000 g para obtener un precipitado (proteína de membrana). El precipitado se puso en una solución reguladora, y se

homogenizó, que se utilizó después como una fuente de proteína. Se utilizó 0.5 nM [3H]-Ketanserina como un isótopo radioactivo, y se utilizó 10 uM de serotonina para retirar las uniones no específicas. Se pusieron 25 ul del compuesto, 100 ul de una solución de isótopo radioactivo acuosa, y 100 ul de la fuente de proteína, y se mantuvieron a 25° C durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró con un filtro de membrana en un cosechador de 96 pozos cuando se completó la reacción de placa de 96 pozos. La competitividad del compuesto con [3H]-Ketanserina se determinó al tomar el filtro de membrana y medir la radioactividad en un contador de centelleo, y se determinó un valor IC₅₀ al medir el aumento de la concentración del compuesto. La región específica del compuesto representó 90% o más. Se llevaron a cabo experimentos generales de acuerdo con el método por Leysen et al. (1982, Eur. J. Pharmacol).

[Tabla 2]

Resultados de prueba en la Unión de los Receptores 5-HT1A y 5-HT2A		
Compuesto	Supresión (a 1 uM) o Concentración (nM) requerida que es 50% suprimido	
	5-HT1A	5-HT2A
Ejemplo 1: 1-fenil-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 434 nM	IC ₅₀ = 139 nM
Ejemplo 2: 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	64.6%	84.6%
Ejemplo 4: 1-(3-nitro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	74.6%	86.4%
Ejemplo 5: 1-(4-tert-butil-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	44.4%	98.8%
Ejemplo 6: 1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	65.5%	84.7%
Ejemplo 7: 1-(3-cloro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	76.4%	93.7%
Ejemplo 8: 1-(4-metoxi-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	67.7%	82.0%
Ejemplo 9: 1-(4-nitro-fenil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	81.4%	88.0%
Ejemplo 10: 3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-p-tolil-propil éster de ácido carbámico	59.6%	85.6%
Ejemplo 16: 1-fenil-3-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 6.57 uM	IC ₅₀ = 2.05 uM

(continuación)

Resultados de prueba en la Unión de los Receptores 5-HT1A y 5-HT2A		
Compuesto	Supresión (a 1 uM) o Concentración (nM) requerida que es 50% suprimido	
	5-HT1A	5-HT2A
Ejemplo 20: 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 19.8 uM	IC ₅₀ = 5.85 uM
Ejemplo 21: 3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 1.05 uM	IC ₅₀ = 64.5 nM
Ejemplo 22: 3-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 1.86 uM	IC ₅₀ = 264 nM
Ejemplo 25: 1-fenil-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 338 nM	IC ₅₀ = 448 nM
Ejemplo 26: 3-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 80.8 nM	IC ₅₀ = 502 nM
Ejemplo 27: 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 97.6 nM	IC ₅₀ = 164 nM
Ejemplo 36: 3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 93.8 nM	IC ₅₀ = 61.5 nM
Ejemplo 39: 1-fenil-3-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 12.6 nM	IC ₅₀ = 660 nM
Ejemplo 41: 3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 160 nM	IC ₅₀ = 110 nM
Ejemplo 78: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	79.0%	71.5%
Ejemplo 79: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	29.6%	29.6%
Ejemplo 80: 1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-otolil-piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico	75.3%	76.8%
Ejemplo 81: 1-(4-fluoro-fenil)-3-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico	60.9%	93.9%

(continuación)

Resultados de prueba en la Unión de los Receptores 5-HT1A y 5-HT2A		
Compuesto	Supresión (a 1 uM) o Concentración (nM) requerida que es 50% suprimido	
	5-HT1A	5-HT2A
Ejemplo 93: 3-[4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = >10 uM	IC ₅₀ = 940 nM
Ejemplo 94: 1-fenil-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-butil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 89.8 nM	IC ₅₀ = 514 nM
Ejemplo 95: 4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 5.82 nM	IC ₅₀ = 1.15 uM
Ejemplo 96: 1-fenil-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-butil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 20.4 nM	IC ₅₀ = 3.14 uM
Ejemplo 97: 4-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-fenil-butil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 181 nM	IC ₅₀ = 519 nM
Ejemplo 102: (R) 3-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico	IC ₅₀ = 4.31 uM	IC ₅₀ = 2.78 uM

5 Para el uso en el tratamiento de diversas enfermedades tal como un amplio rango de dolores (que incluye dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético neuropático, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones, migraña y similares, ansiedad y depresión), 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 condiciones de los pacientes, la severidad del estado del paciente y la actividad del compuesto. Bajo las

10 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.

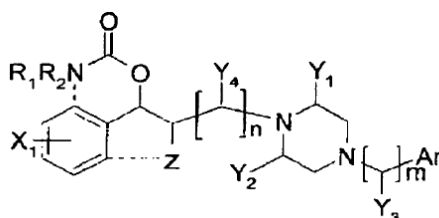
15 Para el uso del compuesto de acuerdo con la presente invención, el compuesto se administra preferiblemente oralmente debido a que el compuesto se absorbe fácilmente oralmente, pero la presente invención no se limita particularmente aquí. Para la administración oral, el compuesto representado por Formula I se utiliza preferiblemente en combinaciones con un portador farmacéutico. Una relación de dosis del portador para el compuesto de la invención se limita para permitir que el compuesto tenga un efecto en los pacientes, y se puede variar ampliamente, dependiendo de sí la composición se llena dentro de una cápsula, o se formula en un comprimido. En el caso del comprimido, los portadores farmacéuticos y comestibles o mezclas de los mismos se utilizan aquí. Ejemplos de los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan particularmente a, lactosa, fosfato de calcio dibásico y/o almidón

20 de maíz, y mezclas de los mismos, etc. Se pueden agregar adicionalmente otros compuestos farmacéuticamente disponibles, que incluye un lubricante tal como estearato de magnesio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de arilpiperazina arilalcano carbamoiloxi que tiene características racémicas o enantioméricas abundantes, representado por la siguiente Fórmula 1, y sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos:

Fórmula 1



en donde,

--- puede formar selectivamente un anillo cíclico;

10 R_1 y R_2 son hidrógeno, o R_1 o R_2 se pueden tomar junto con X_1 para formar un anillo bicíclico;

X_1 es por lo menos un sustituyente diferente o idéntico seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, halógeno tal como F, Cl y Br, alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, dimetilamino, y trifluorometilo; o X_1 forma un anillo bicíclico con el anillo fenilo que incluye naftilo y metileno-dioxifenilo;

15 Z es hidrógeno o flúor, o se pueden tomar junto con X_1 para formar un anillo bicíclico;

Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridina, y pirimidina que se puede sustituir mediante por lo menos un sustituyente diferente o idéntico seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno, alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, nitro, acetilo, t-butilacetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, benciloxi, 3, 4-metilenodioxo, 3, 4-etilenodioxo, pivaloiloxi, etilcarbonato, fenilcarbonato, bencil éster de ácido carbónico, acetato, y ciclopentiloxi; y naftilo, dihidrobenzodioxinilo, metilenodioxifenilo, bis (fluorofenil)metilo y quinoxalina;

Y_1 e Y_2 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo (CH_3);

Y_3 es hidrógeno, fenilo, o carbonilo ($=O$);

Y_4 es hidrógeno, o metilo (CH_3);

25 n es un entero de 1 o 2; y

m es un entero de 0 o 1.

2. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1- (4-cloro- fenil)-3- (4- fenil-piperazin -1- il)-propil éster de ácido carbámico.

30 3. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1- (4-fluoro-fenil)-3- (4 -fenil -piperazin-1 -il)-propil éster de ácido carbámico.

4. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1- (4-nitro-fenil)-3- (4 -fenil -piperazin-1-il)-propil éster de ácido carbámico.

5. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-fenil-3-[4- (4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-propil éster de ácido carbámico.

35 6. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico.

7. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3-[4- (4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido carbámico.

40 8. El compuesto y las sales o hidratos farmacéuticamente disponibles de los mismos de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3-[4- (4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil éster de ácido (R)-carbámico.

9. Una composición farmacéutica para tratar ansiedad o depresión, que comprende una cantidad efectiva del compuesto que tiene características racémicas o enantioméricas abundantes como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 5 10. Una composición farmacéutica para tratar dolor, que comprende una cantidad efectiva del compuesto que tiene características racémicas o enantioméricas abundantes como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el dolor se selecciona del grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático post-cirugía, dolor diabético, neuralgia post-herpética, dolor inflamatorio, dolor de articulaciones y migraña.
- 10 12. Compuesto que tiene características racémicas o enantioméricas abundantes como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para tratar dolor, ansiedad o depresión en mamíferos, dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto.
13. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el 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.