



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 528**

(51) Int. Cl.:

|                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| <b>A61K 31/495</b> (2006.01) | <b>A61K 31/496</b> (2006.01) |
| <b>A61P 25/04</b> (2006.01)  | <b>A61P 25/06</b> (2006.01)  |
| <b>A61P 25/02</b> (2006.01)  | <b>A61P 25/28</b> (2006.01)  |
| <b>A61P 25/14</b> (2006.01)  | <b>A61P 25/16</b> (2006.01)  |
| <b>A61P 25/08</b> (2006.01)  | <b>A61P 25/18</b> (2006.01)  |
| <b>A61P 25/22</b> (2006.01)  | <b>A61P 25/24</b> (2006.01)  |
| <b>A61P 15/12</b> (2006.01)  | <b>A61P 25/00</b> (2006.01)  |
| <b>A61P 21/00</b> (2006.01)  | <b>A61P 27/02</b> (2006.01)  |
| <b>A61P 1/00</b> (2006.01)   |                              |

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02796584 .7**

(86) Fecha de presentación : **09.12.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1496904**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

(54) Título: **Utilización de medicamentos que contienen compuestos de piperazina N,N'-disustituídos.**

(30) Prioridad: **14.12.2001 DE 101 61 809**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2008**

(73) Titular/es: **Grünenthal GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

(72) Inventor/es: **Uragg, Heinz;**  
**Maul, Corinna;**  
**Buschmann, Helmut;**  
**Sundermann, Bernd;**  
**Haurand, Michael y**  
**Chizh, Boris**

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

**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

Utilización de medicamentos que contienen compuestos de piperazina N,N'-disustituidos.

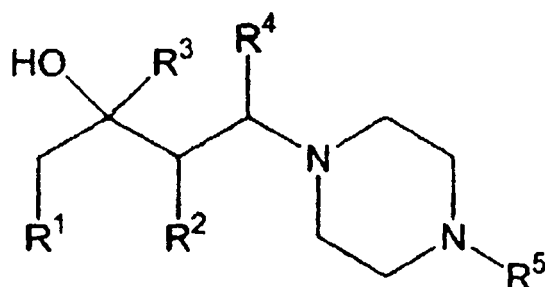
La presente invención se refiere a la utilización de compuestos de piperazina N,N'-disustituidos en la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tal como se define en las reivindicaciones. El tratamiento del dolor tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción. Igualmente, el tratamiento de la epilepsia tiene gran importancia en medicina.

La gabapentina, un análogo al GABA cíclico, es un antiepiléptico clínicamente probado de efectos anticonvulsivos. Además, la gabapentina presenta otras propiedades interesantes e importantes desde el punto de vista médico, en particular como analgésico. La gabapentina también es prescrita por los médicos en casos de migraña y trastornos bipolares y en caso de sofocos (por ejemplo durante la postmenopausia) (M. Schroepe, *Modern Drug Discovery*, septiembre de 2000, página 11). En los estudios con humanos y en su aplicación clínica se han identificado otras indicaciones en las que la gabapentina presenta un potencial terapéutico (J.S. Bryans, D.J. Wustrow; "3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review" en *Med. Res. Rev.* (1999), páginas 149-177). En este artículo se citan detalladamente los efectos de la gabapentina. La gabapentina es eficaz para el tratamiento de dolores crónicos y de trastornos de la conducta. Principalmente se indican: efectos anticonvulsivos y antiepilépticos, utilización contra el dolor crónico o neuropático, en particular contra la hiperalgesia térmica, la alodinia mecánica o por frío. También es eficaz contra las neuropatías provocadas por lesiones nerviosas, en particular dolor neuropático, y también contra el dolor inflamatorio y postoperatorio. La gabapentina también da buenos resultados en cuanto a sus efectos antipsicóticos, en particular como ansiolítico. Otras indicaciones estudiadas incluyen: esclerosis lateral amiotrófica (ALS), distrofia refleja simpática (RSD), parálisis espástica, síndrome de piernas inquietas, tratamiento de síntomas y dolores provocados por esclerosis múltiple, nistagmo adquirido, tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, neuropatía diabética dolorosa y trastornos psiquiátricos, por ejemplo trastornos bipolares, fluctuaciones emocionales, conductas maníacas. La gabapentina también se ha utilizado con éxito en casos de dolor eritromelálgico, dolor postpoliomielítico, neuralgia del trigémino y neuralgia postherpética (Bryans y Wustrow (1999), véase más arriba). Su eficacia general en enfermedades neurodegenerativas también es bien conocida y se desprende de los ejemplos del artículo general arriba mencionado. Estas enfermedades neurodegenerativas son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la epilepsia. También es conocida la eficacia de la gabapentina en caso de lesiones gastrointestinales.

Por ello, el objetivo de la invención consistía en presentar nuevos medicamentos cuyo efecto presentara coincidencias con el de la gabapentina y que, preferentemente, tuvieran efectos analgésicos y/o antiepilépticos.

Este objetivo se resuelve según la invención, mediante la presentación de los medicamentos que contienen compuestos de piperazina N,N'-disustituidos de fórmula I, mostrada más abajo, ya que dichos medicamentos principalmente presentan un marcado efecto analgésico y un marcado efecto contra la epilepsia y pueden ser utilizados para el tratamiento del dolor neuropático, crónico y/o agudo, para el tratamiento de síntomas asociados principalmente con dolores neuropáticos, para el tratamiento de la migraña, la hiperalgesia y/o la alodinia, en particular de la hiperalgesia térmica, la hiperalgesia mecánica, la alodinia mecánica y/o la alodinia por frío, para el tratamiento del dolor inflamatorio y/o postoperatorio, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y/o la epilepsia, para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o neuropatológicos, por ejemplo trastornos bipolares, ansiedad, ataques de pánico, fluctuaciones emocionales, conducta maniaca, conducta maniaco-depresiva, para el tratamiento de sofocos en la postmenopausia, de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la distrofia refleja simpática (RSD), parálisis espástica, síndrome de piernas inquietas, nistagmo adquirido, neuropatía diabética dolorosa, para el tratamiento de síntomas y/o dolores debidos a esclerosis múltiple y/o la enfermedad de Parkinson, para el tratamiento de lesiones gastrointestinales, dolor eritromelálgico y/o postpoliomielítico, neuralgia del trigémino y/o postherpética.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en la utilización de como mínimo un compuesto de piperazina N,N'-disustituido de fórmula general I



donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman conjuntamente una cadena (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, siendo n igual a un número entero;

R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, y/o pudiendo el grupo arilo o el heteroarilo formar parte de un sistema policíclico;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un grupo arilo o heteroarilo, dado el caso sustituido de forma simple o múltiple, pudiendo el grupo arilo o el heteroarilo formar parte de un sistema policíclico;

en forma de sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y mezclas de los mismos, incluyendo sus racematos, y también en forma de las bases, sales y solvatos correspondientes, como principio activo para producir un medicamento para el tratamiento de

- la epilepsia,
- dolor neuropático, crónico y/o agudo,
- síntomas asociados con dolores neuropáticos,
- migrañas,
- hiperalgesia, en particular hiperalgesia térmica y/o hiperalgesia mecánica,
- alodinia, en particular alodinia mecánica y/o alodinia por frío,
- dolor inflamatorio,
- dolor postoperatorio,
- enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y/o la enfermedad de Parkinson,
- trastornos psiquiátricos y/o neuropatológicos, en particular trastornos bipolares, ansiedad, ataques de pánico, fluctuaciones emocionales, conducta maníaca y/o conducta maniaco-depresiva,
- sofocos,
- afecciones postmenopáusicas,
- esclerosis lateral amiotrófica (ALS),
- distrofia refleja simpática (RSD),
- parálisis espástica,
- síndrome de piernas inquietas,
- nistagmo adquirido,
- neuropatía diabética dolorosa,
- síntomas y/o dolores debidos a la esclerosis múltiple y/o a la enfermedad de Parkinson,
- lesiones gastrointestinales,
- dolor eritromelálgico
- dolor postpoliomiéltico,
- neuralgia del trigémino y/o
- neuralgia postherpética.

## ES 2 291 528 T3

Preferentemente se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que

$R^1$  y  $R^2$ , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman conjuntamente una cadena  $(CH_2)_n$ , siendo n igual a un número entero de 2 a 9;

$R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático  $C_{3-7}$  saturado o insaturado, un grupo fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado;

$R^4$  representa hidrógeno o un grupo fenilo;

$R^5$  representa un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo fenilo, dado el caso sustituido.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que

$R^1$  y  $R^2$ , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman conjuntamente una cadena  $(CH_2)_n$ , siendo n igual a un número entero de 2 a 9;

$R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$  saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, con halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado;

$R^4$  representa hidrógeno o un grupo fenilo;

$R^5$  representa un grupo alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo fenilo dado el caso sustituido con halógeno o con un grupo alcoxi.

De forma particularmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que

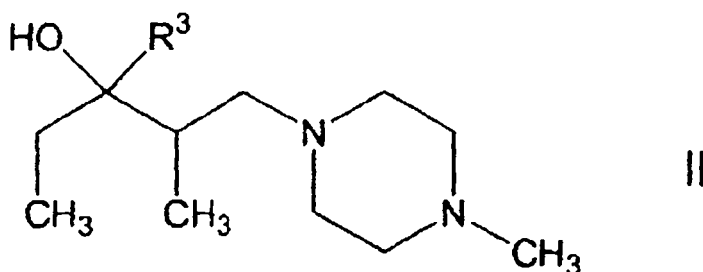
$R^1$  y  $R^2$  representan en cada caso un grupo metilo o forman conjuntamente una cadena  $(CH_2)_n$ , siendo n igual a 3, 4, 5 ó 9;

$R^3$  representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-3}$  lineal saturado o de un puente etinilo;

$R^4$  representa hidrógeno o un grupo fenilo;

$R^5$  representa un grupo metilo o un grupo fenilo, dado el caso sustituido con cloro o con un grupo metoxi.

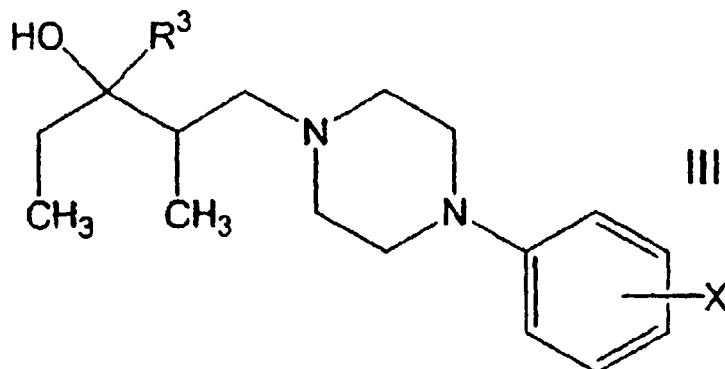
De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general II



donde

$R^3$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado y/o pudiendo el grupo arilo o heteroarilo formar parte de un sistema policíclico.

De forma especialmente preferente se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general III

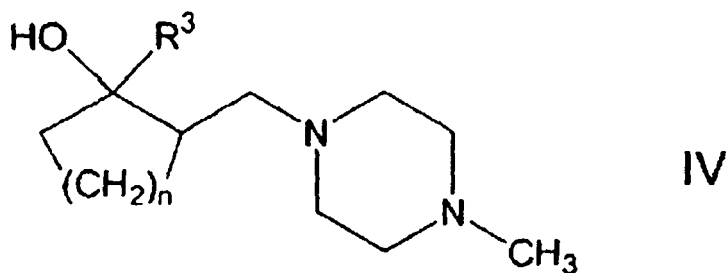


donde

X representa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi, preferentemente hidrógeno, cloro o un grupo metoxi; y

$R^3$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en cada caso de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado y/o pudiendo el grupo arilo o heteroarilo formar parte de un sistema policíclico.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general IV

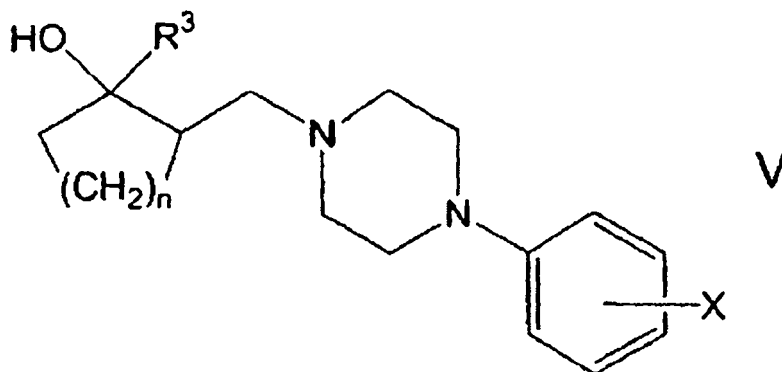


donde

n representa un número entero de 2 a 9; y

$R^3$  representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en cada caso de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado y/o pudiendo el grupo arilo o heteroarilo formar parte de un sistema policíclico.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general V



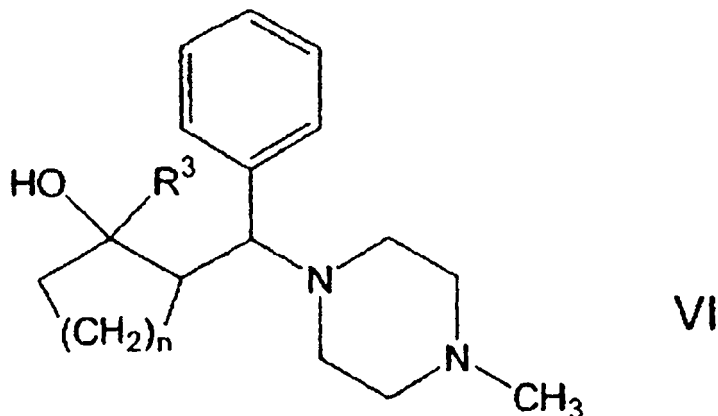
donde

n representa un número entero de 2 a 9;

X representa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi, preferentemente hidrógeno, cloro o un grupo metoxi; y

R<sup>3</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en cada caso de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado y/o pudiendo el grupo arilo o heteroarilo formar parte de un sistema policíclico.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general VI

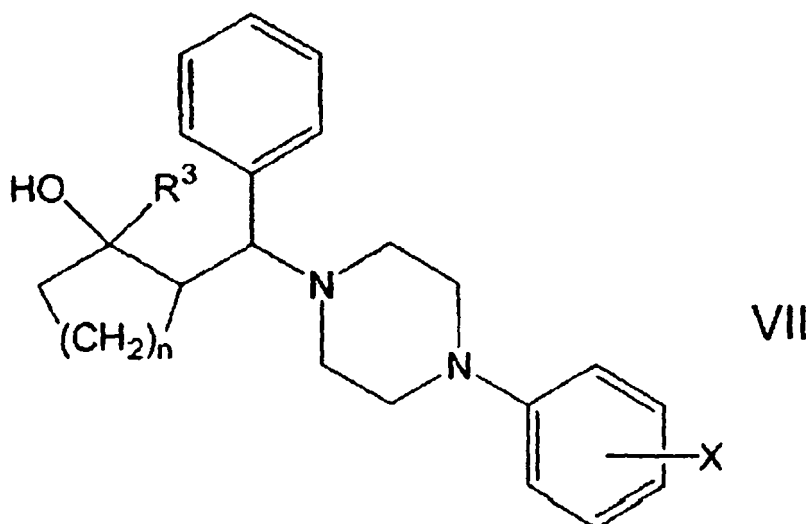


donde

n representa un número entero de 2 a 9; y

R<sup>3</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en cada caso de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado y/o pudiendo el grupo arilo o heteroarilo formar parte de un sistema policíclico.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmula general VII



donde

n representa un número entero de 2 a 9;

X representa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi, preferentemente hidrógeno, cloro o un grupo metoxi; y

## ES 2 291 528 T3

R<sup>3</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en cada dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado y/o pudiendo el grupo arilo o heteroarilo formar parte de un sistema policíclico.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmulas generales II-VII, donde

R<sup>3</sup> representa un grupo alifático C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, un resto cicloalifático C<sub>3-7</sub> saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático C<sub>1-5</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado;

y los demás símbolos tienen el significado anteriormente mencionado.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmulas generales II-VII, donde

R<sup>3</sup> representa un grupo alifático C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático C<sub>5-6</sub> saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, con halógeno, con un grupo alquilo, alcoxi y/o trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado;

y los demás símbolos tienen el significado anteriormente mencionado.

De forma especialmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto de fórmulas generales II-VII, donde

R<sup>3</sup> representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, un grupo tiofenilo o un grupo fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático C<sub>1-3</sub> lineal saturado o de un puente etinilo;

y los demás símbolos tienen el significado anteriormente mencionado.

Por “grupo heteroarilo” se entiende un grupo aromático de cinco o seis miembros, en caso dado sustituido de forma simple o múltiple, con como mínimo uno y en caso dado 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, el cual puede formar parte de un sistema policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. De forma especialmente preferente, los grupos heteroarilo se seleccionan de entre el conjunto que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolicinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenotiazínilo. La unión puede tener lugar a través de cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace. Los sustituyentes dado el caso presentes pueden ser iguales o diferentes y estar unidos a cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace.

Por “grupo arilo” se entiende un grupo aromático en caso dado sustituido de forma simple o múltiple, el cual puede formar parte de un sistema policíclico. El grupo fenilo es especialmente preferente. La unión puede tener lugar a través de cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace. Los sustituyentes dado el caso presentes pueden ser iguales o diferentes y estar unidos a cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace.

De forma totalmente preferente, se utiliza como mínimo un compuesto seleccionado de entre el grupo que incluye

2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenil-3-pentanol

3-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol

3-bencil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol

3-(4-fluor-3-metilfenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol

2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-*o*-tolil-3-pentanol

3-etil-4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1-penten-3-ol

3-(4-terc-butilfenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol

3-ciclopentil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol

2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-*m*-tolil-3-pentanol

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------|
|    | 3-ciclohexil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol           |
|    | 3-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol      |
| 5  | 3-etil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-5-fenil-3-pentanol         |
|    | 3-etil-4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenil-1-pentin-3-ol      |
| 10 | 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-tiofen-2-il-3-pentanol          |
|    | 3-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol      |
|    | 3-etil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-6-fenil-3-hexanol          |
| 15 | 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3- <i>p</i> -tolil-3-pentanol     |
|    | 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol      |
| 20 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenilciclohexanol                  |
|    | 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(4-fluor-3-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol |
| 25 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1- <i>o</i> -tolilciclohexanol       |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilciclohexanol                  |
| 30 | 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol            |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol       |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)biciclohexil-1-ol                     |
| 35 | 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol        |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenetilciclohexanol                |
| 40 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol            |
|    | 1-(2,4-diclorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol     |
|    | 1-(3-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol        |
| 45 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol        |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol       |
| 50 | 1-(4-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol        |
|    | 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilciclooctanol                  |
| 55 | 1-(4-terc-butilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol    |
|    | 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol            |
| 60 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenetilciclooctanol                |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-feniletinilciclooctanol            |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-tiofen-2-ilciclooctanol            |
| 65 | 1-(3-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol        |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclooctanol        |

## ES 2 291 528 T3

- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*p*-tolilciclooctanol
- 1-(4-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol
- 5 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenilcicloheptanol
- 1-(4-clorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 10 1-(4-fluor-3-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*o*-tolilcicloheptanol
- 15 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilcicloheptanol
- 1-(4-terc-butilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 20 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*m*-tolilcicloheptanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-fenil-3-pentanol
- 25 3-(4-clorofenil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 3-bencil-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-fluor-3-metilfenil)-2-metil-3-pentanol
- 30 5-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-4-metil-1-penten-3-ol
- 3-(4-terc-butilfenil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 35 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-*m*-tolil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-ciclohexil-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-2-metil-3-pentanol
- 40 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-2-metil-5-fenil-3-pentanol
- 5-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-4-metil-1-fenil-1-pentin-3-ol
- 45 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-tiofen-2-il-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-2-metil-6-fenil-3-hexanol
- 50 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-*p*-tolil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol
- 55 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-fluorofenil)-2-metil-3-pentanol
- 3-(3-clorofenil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 60 3-(2-clorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-fluorobencil)-2-metil-3-pentanol
- 65 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-metoxibencil)-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-fluorobencil)-2-metil-3-pentanol

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol          |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-(2-metilbencil)-3-pentanol          |
| 5  | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-(3-trifluorometilfenil)-3-pentanol  |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-(3-metilbencil)-3-pentanol          |
| 10 | 3-(4-clorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol          |
|    | 3-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(2,5-dimetilbencil)-2-metil-3-pentanol      |
| 15 | 3-(3-clorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol          |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(2,4-diclorobencil)-2-metil-3-pentanol      |
| 20 | 3-ciclohexilmetil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
|    | 3-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol           |
|    | 3-(3-fluorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
| 25 | 3-(3-clorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                    |
|    | 3-(3,5-diclorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                |
| 30 | 3-(2-clorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
|    | 3-(4-fluorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                  |
|    | 3-(3-metoxibencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                  |
| 35 | 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol   |
|    | 3-(3-fluorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                  |
| 40 | 3-(2-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
|    | 2-metil-3-(2-metilbencil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
|    | 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol           |
| 45 | 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(3-trifluorometilfenil)-3-pentanol           |
|    | 2-metil-3-(3-metilbencil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
| 50 | 3-(4-clorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
|    | 3-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol          |
|    | 3-(2,5-dimetilbencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol               |
| 55 | 3-(3-clorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
|    | 3-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol               |
| 60 | 1-ciclohexilmetil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                     |
|    | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol             |
|    | 1-(3-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                     |
| 65 | 1-(3-clorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                      |
|    | 1-(3,5-diclorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                  |

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                |
| 5  | 1-(3-metoxibencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                |
|    | 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol |
| 10 | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                |
|    | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(2-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
| 15 | 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol         |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol         |
| 20 | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol             |
| 25 | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol             |
| 30 | 1-ciclohexilmetil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
|    | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol         |
|    | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
| 35 | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                |
| 40 | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
|    | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
|    | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
| 45 | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol        |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol             |
| 50 | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol             |
|    | 1-ciclohexilmetil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                |
| 55 | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol        |
|    | 1-(3-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                |
| 60 | 1-(3-clorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(3,5-diclorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol             |
|    | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                |
| 65 | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol               |
|    | 1-(3-metoxibencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol               |

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                |
| 5  | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(2-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
| 10 | 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol         |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-trifluorometilfenil)cicloheptanol         |
|    | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
| 15 | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol        |
| 20 | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol             |
|    | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol             |
| 25 | 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                         |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilciclododecanol                          |
|    | 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                    |
| 30 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenetilciclododecanol                        |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-feniletinilciclododecanol                    |
| 35 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-tiofen-2-ilciclododecanol                    |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclododecanol                |
| 40 | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol        |
|    | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                |
|    | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol               |
| 45 | 1-(3-metoxibencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol               |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol               |
|    | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                |
| 50 | 1-(2-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                |
|    | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                |
| 55 | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol            |
|    | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                |
| 60 | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol            |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-ciclohexilmetil-ciclohexanol        |
| 65 | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol         |

## ES 2 291 528 T3

- 1-(3-clorofenil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3,5-diclorofenil)ciclohexanol
- 5 1-(2-clorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol
- 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)ciclohexanol
- 10 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol
- 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol
- 15 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol
- 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metilbencil)ciclohexanol
- 20 1-(4-clorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 25 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol
- 1-(3-clorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenilciclohexanol
- 30 1-(4-clorofenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 1-bencil-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 35 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-*o*-tolilciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-vinilciclohexanol
- 40 1-(4-terc-butilfenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-ciclopentil-ciclohexanol
- 45 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-*m*-tolilciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]biciclohexil-1-ol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol
- 50 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenetilciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-feniletinil-ciclohexanol
- 55 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-tiofen-2-ilciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol
- 60 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-*p*-tolilciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol
- 65 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-ciclohexilmetil-ciclohexanol
- 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol

## ES 2 291 528 T3

1-(3-clorofenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3,5-diclorofenil)ciclohexanol  
 5 1-(2-clorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol  
 10 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol  
 15 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metilbencil)ciclohexanol  
 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 20 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metilbencil)ciclohexanol  
 25 1-(4-clorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol  
 30 1-(3-clorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2,4-diclorobencil)ciclohexanol  
 35 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenilciclohexanol  
 1-(4-clorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-bencil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 40 1-(4-fluor-3-metilfenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-*o*-tolilciclohexanol  
 45 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-vinilciclohexanol  
 1-(4-terc-butilfenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-ciclopentil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 50 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-*m*-tolilciclohexanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]biciclohexil-1-ol  
 55 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenetilciclohexanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-feniletinil-ciclohexanol  
 60 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-tiofen-2-ilciclohexanol  
 1-(3-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 65 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol  
 1-(2,3-diclorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol

## ES 2 291 528 T3

2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-*p*-tolilciclohexanol  
 1-(4-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 5 1-ciclohexilmetil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(3-fluorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 10 1-(3-clorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(3,5-diclorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 15 1-(2-clorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(4-fluorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(3-metoxibencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 20 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(3-fluorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 25 1-(2-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metilbencil)ciclohexanol  
 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 30 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metilbencil)ciclohexanol  
 35 1-(4-clorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(2,5-dimetilbencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 40 1-(3-clorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 1-(2,4-diclorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol  
 45 1-bencil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclododecanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-vinilciclododecanol  
 1-fenil-2-[fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metil]ciclohexanol  
 50 1-bencil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)fenilmetil]ciclohexanol  
 1-bencil-2-[fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metil]ciclohexanol  
 55 2-[(4-metilpiperazin-1-il)fenilmetil]-1-fenilciclohexanol  
 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenilciclododecanol,

en forma de sus diastereoisómeros, enantiómeros y mezcla de éstos, incluyendo sus racematos, y también en forma de las bases correspondientes, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes.

Un objeto de la invención consiste en la utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II, III, IV, V, VI o VII, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, crónico y/o agudo, para el tratamiento de síntomas asociados principalmente a dolores neuropáticos, para el tratamiento de la migraña, la hiperalgesia y/o la alodinia, en particular la hiperalgesia térmica, la hiperalgesia mecánica, la alodinia mecánica y/o la alodinia por frío, para el tratamiento de dolores inflamatorios y/o postoperatorios, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y/o la epilepsia, para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o neuropato-

lógicos, por ejemplo trastornos bipolares, ansiedad, ataques de pánico, fluctuaciones emocionales, conducta maníaca, conducta maniaco-depresiva, para el tratamiento de sofocos, afecciones postmenopáusicas, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), distrofia refleja simpática (RSD), parálisis espástica, síndrome de piernas inquietas, nistagmo adquirido, neuropatía diabética dolorosa, para el tratamiento de síntomas y/o dolores debidos a esclerosis múltiple y/o a la enfermedad de Parkinson, para el tratamiento de lesiones gastrointestinales, dolor eritromelálgico y/o postpoliomielítico, neuralgia del trigémino y/o postherpética.

Los medicamentos según la invención se pueden presentar y administrar en forma de medicamentos líquidos, semi-sólidos o sólidos, por ejemplo en forma de soluciones inyectables, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados.

Además de como mínimo un compuesto de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II, III, IV, V, VI o VII, los medicamentos según la invención normalmente contienen otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente compatibles, las cuales preferentemente se seleccionan entre materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La elección de las sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir, si es vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, pellas, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación, las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y los pulverizadores. Los compuestos de estructura fórmula general I, preferentemente de fórmula general II, III, IV, V, VI o VII, en un depósito en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados de administración percutánea adecuados.

La preparación de los medicamentos según la invención se lleva a cabo con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos habituales y conocidos por los especialistas, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Eds. A.R. Gennaro, 17ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular volumen 8, capítulos 76 a 93.

La cantidad del compuesto correspondiente de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II, III, IV, V, VI o VII, que se ha de administrar al paciente es variable y depende, por ejemplo, del peso o la edad del paciente, y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 500 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 5 mg/kg de peso corporal del paciente de como mínimo un compuesto de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II, III, IV, V, VI o VII.

## Ejemplos

### *Análisis farmacológicos*

En el ensayo de unión se examinó la unión y la afinidad de los compuestos según la invención con respecto al sitio de unión de la gabapentina, hasta la fecha también desconocido para la ciencia. La afinidad de los compuestos se midió mediante el desplazamiento de la gabapentina de su sitio de unión.

Para la medida se procedió de la siguiente manera:

Se descongelaron partes alícuotas de homogeneizado y se diluyeron en un factor 20 con un tampón 1, se resuspendieron y a continuación se centrifugaron a 110.000 x g durante 20 minutos. La pella se resuspendió en un tampón 2 (HEPES 10 mM, 0,05% NaN<sub>3</sub>, 1 Tablette Complete (Roche Diagnostics) por cada 100 ml, 0,004% Struktol, pH 7,4) y se ajustó a un contenido de proteínas de 0,6 mg/ml.

225 µl de homogeneizado, 20 µl de [<sup>3</sup>H]-gabapentina (76 Ci/mmol) en el tampón 2, lo que corresponde a una concentración de 10 nM en la carga de ensayo, y 5 µl de un compuesto según la invención (disuelto en DMSO al 25% en agua) con una concentración de 10 µM en la carga de ensayo se incubaron durante 40 minutos a temperatura ambiente en placas microtituladas de 96 pocillos (Polypropylen, Costar) sobre un agitador y a continuación se aspiraron bajo vacío con un Harvester (Robotic Harvester 9600, Brandel) sobre placas Unifilter de 96 pocillos con filtros GF/B (Whatman). Antes del paso de filtrado, las placas del filtro se hincharon por completo durante 40 minutos en un tampón 3 (50 mM Tris, 0,5% PEI, pH 7,4). Después del paso de filtrado, las placas de filtro se lavaron tres veces con un tampón de lavado (NaCl 0,1M con 0,05 NaN<sub>3</sub>) para eliminar radioligandos no unidos y a continuación se secaron en un armario de secado a 55°C. Después de una fase de enfriamiento de 15 minutos, por cada pocillo se añadieron 35 µl de escintilador (Ultima Gold MV; Packard) y a continuación se determinó la radiactividad en los filtros en un β-Counter (Trilux Microbeta, Wallac).

## ES 2 291 528 T3

Los compuestos de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II, III, IV, V, VI o VII, mostraron una buena inhibición o desplazamiento de la gabapentina en este ensayo. Por consiguiente, en este ensayo bioquímico, los compuestos analizados mostraron afinidad por el sitio de unión de la gabapentina, desconocido hasta la fecha.

- 5 Es de esperar que los compuestos según la invención presenten propiedades farmacológicas comparables a las de la gabapentina, por ejemplo como agente contra el dolor o la epilepsia. Esto se demostró a través de su efecto analgésico. En consecuencia, los compuestos según la invención no sólo desplazan la gabapentina de su sitio de unión, sino que también tienen un claro efecto analgésico, al igual que la gabapentina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

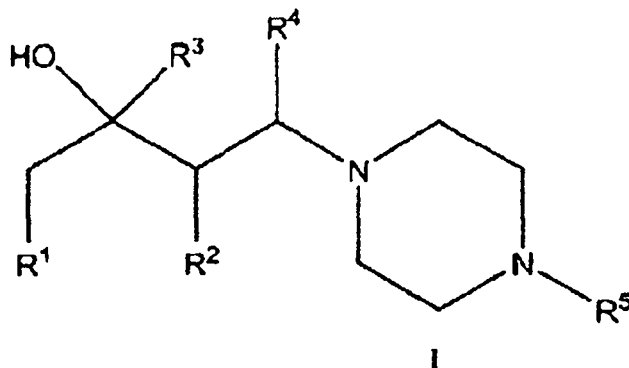
60

65

|                                                                        | Inhibición<br>de<br>gabapentina<br>[%] |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol           | 61                                     |
| 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol          | 39                                     |
| 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol          | 42                                     |
| 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol  | 60                                     |
| 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol       | 48                                     |
| 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol          | 74                                     |
| 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol         | 44                                     |
| 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol | 82                                     |
| 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol      | 48                                     |
| 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                  | 56                                     |
| 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilciclododecanol                   | 49                                     |
| 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol        | 45                                     |

## REIVINDICACIONES

1. Utilización de como mínimo un compuesto de piperazina N,N'-disustituido de fórmula general I



donde

$R^1$  y  $R^2$ , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman conjuntamente una cadena  $(CH_2)_n$ , siendo n igual a un número entero;

$R^3$  y  $R^5$ , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático saturado o insaturado, un grupo arilo o heteroarilo, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, y/o pudiendo el grupo arilo o el heteroarilo formar parte de un sistema policíclico;

$R^4$  representa hidrógeno o un grupo arilo o heteroarilo, dado el caso sustituido de forma simple o múltiple, pudiendo el grupo arilo o el heteroarilo formar parte de un sistema policíclico;

en forma de sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y mezclas de los mismos, incluyendo sus racematos, y también en forma de las bases, sales y solvatos correspondientes, como principio activo

para producir un medicamento para el tratamiento de

- la epilepsia,
- dolor neuropático, crónico y/o agudo,
- síntomas asociados con dolores neuropáticos,
- migrañas,
- hiperalgesia, en particular hiperalgesia térmica y/o hiperalgesia mecánica,
- alodinia, en particular alodinia mecánica y/o alodinia por frío,
- dolor inflamatorio,
- dolor postoperatorio,
- enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y/o la enfermedad de Parkinson,
- trastornos psiquiátricos y/o neuropatológicos, en particular trastornos bipolares, ansiedad, ataques de pánico, fluctuaciones emocionales, conducta maníaca y/o conducta maniaco-depresiva,
- sofocos,
- afecciones postmenopáusicas,
- esclerosis lateral amiotrófica (ALS),

## ES 2 291 528 T3

- distrofia refleja simpática (RSD),
- parálisis espástica,
- 5      • síndrome de piernas inquietas,
- nistagmo adquirido,
- 10      • neuropatía diabética dolorosa,
- síntomas y/o dolores debidos a la esclerosis múltiple y/o a la enfermedad de Parkinson,
- lesiones gastrointestinales,
- 15      • dolor eritromelálgico
- dolor postpoliomiélfítico,
- 20      • neuralgia del trigémino y/o
- neuralgia postherpética.

### 2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque

- 25       $R^1$  y  $R^2$ , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman conjuntamente una cadena  $(CH_2)_n$ , siendo n igual a un número entero de 2 a 9;
- 30       $R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático  $C_{3-7}$  saturado o insaturado, un grupo fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado;
- 35       $R^4$  representa hidrógeno o un grupo fenilo;
- 35       $R^5$  representa un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo fenilo, dado el caso sustituido.

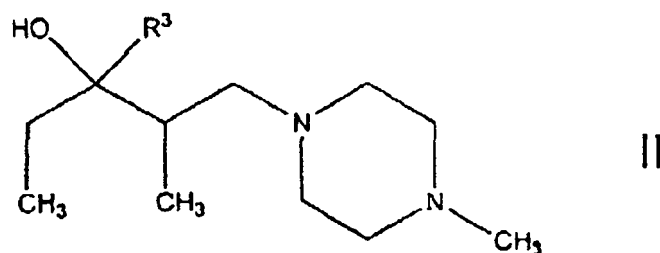
### 3. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque

- 40       $R^1$  y  $R^2$ , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman conjuntamente una cadena  $(CH_2)_n$ , siendo n igual a un número entero de 2 a 9;
- 45       $R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático  $C_{5-6}$  saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, con halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado;
- 50       $R^4$  representa hidrógeno o un grupo fenilo;
- 50       $R^5$  representa un grupo alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un grupo fenilo dado el caso sustituido con halógeno o con un grupo alcoxi.

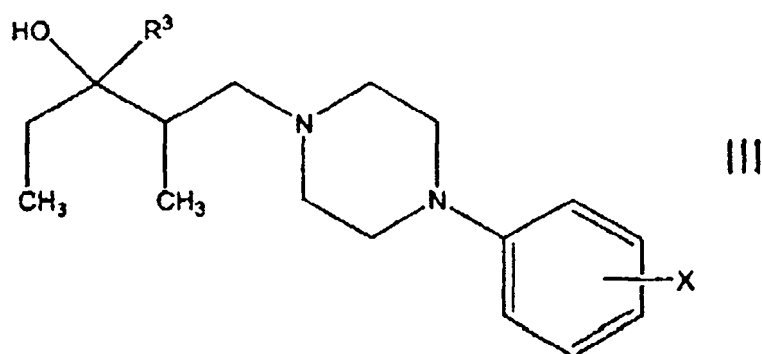
### 4. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque

- 55       $R^1$  y  $R^2$  representan en cada caso un grupo metilo o forman conjuntamente una cadena  $(CH_2)_n$ , siendo n igual a 3, 4, 5 ó 9;
- 60       $R^3$  representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-3}$  lineal saturado o de un puente etinilo;
- 65       $R^4$  representa hidrógeno o un grupo fenilo;
- 65       $R^5$  representa un grupo metilo o un grupo fenilo, dado el caso sustituido con cloro o con un grupo metoxi.

5. Utilización según la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula general II

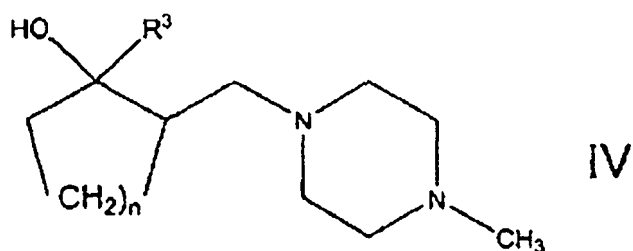


6. Utilización según la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula general III



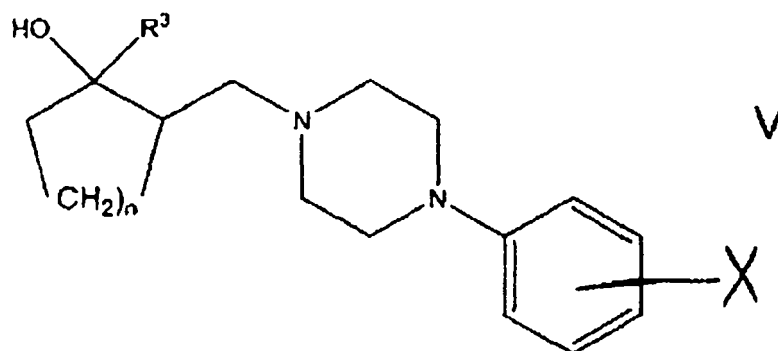
en la que X representa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi, preferentemente hidrógeno, cloro o un grupo metoxi.

7. Utilización según la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula general IV



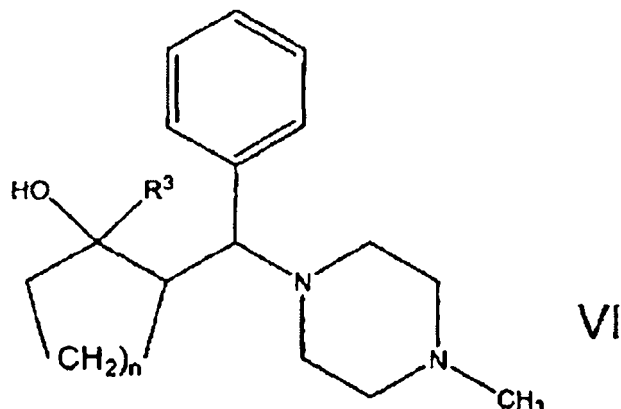
en la que n representa un número entero de 2 a 9.

8. Utilización según la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula general V



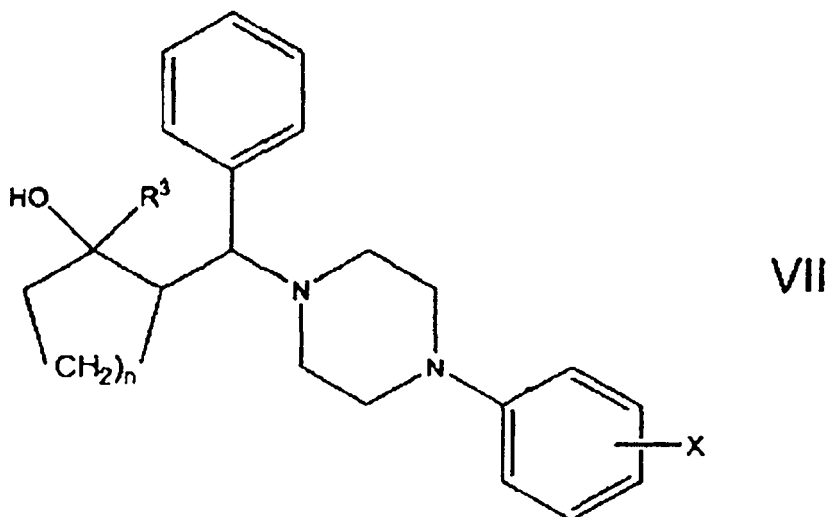
en la que n representa un número entero de 2 a 9; X representa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi, preferentemente hidrógeno, cloro o un grupo metoxi.

9. Utilización según la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula general VI



en la que n representa un número entero de 2 a 9.

10. Utilización según la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula general VII



en la que n representa un número entero de 2 a 9; X representa hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi, preferentemente hidrógeno, cloro o un grupo metoxi.

11. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 10, **caracterizada** porque

$R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-6}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, un resto cicloalifático  $C_{3-7}$  saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, y/o estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-5}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado.

12. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 10, **caracterizada** porque

$R^3$  representa un grupo alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático  $C_{3-6}$  saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, pudiendo el compuesto cíclico correspondiente estar sustituido, en caso dado de forma simple o múltiple, con halógeno, con un grupo alquilo, alcoxi y/o trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático  $C_{1-3}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado.

13. Utilización según una de las reivindicaciones 5 a 10, **caracterizada** porque

$R^3$  representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, un grupo tiofenilo o un grupo fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado

## ES 2 291 528 T3

estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático C<sub>1-3</sub> lineal saturado o de un puente etinilo.

5 14. Utilización según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de piperazina N,N'-disustituido de entre el grupo que incluye:

- 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenil-3-pentanol
- 10 3-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 3-bencil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 3-(4-fluor-3-metilfenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 15 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-*o*-tolil-3-pentanol
- 3-etil-4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1-penten-3-ol
- 20 3-(4-terc-butilfenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 3-ciclopentil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-*m*-tolil-3-pentanol
- 25 3-ciclohexil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 3-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 30 3-etil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-5-fenil-3-pentanol
- 3-etil-4-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenil-1-pentin-3-ol
- 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-tiofen-2-il-3-pentanol
- 35 3-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 3-etil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-6-fenil-3-hexanol
- 40 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-*p*-tolil-3-pentanol
- 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenilciclohexanol
- 45 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol
- 1-(4-fluor-3-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol
- 50 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*o*-tolilciclohexanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilciclohexanol
- 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol
- 55 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*m*-tolilciclohexanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)biciclohexil-1-ol
- 60 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenetilciclohexanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-tiofen-2-ilciclohexanol
- 65 1-(2,4-diclorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol
- 1-(3-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol

## ES 2 291 528 T3

- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*p*-tolilciclohexanol
- 5 1-(4-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol
- 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilciclooctanol
- 10 1-(4-terc-butilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol
- 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol
- 15 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenilciclooctanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-feniletinilciclooctanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-tiofen-2-ilciclooctanol
- 20 1-(3-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclooctanol
- 25 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*p*-tolilciclooctanol
- 1-(4-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenilcicloheptanol
- 30 1-(4-clorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 35 1-(4-fluor-3-metilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*o*-tolilcicloheptanol
- 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilcicloheptanol
- 40 1-(4-terc-butilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol
- 45 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-*m*-tolilcicloheptanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-fenil-3-pentanol
- 3-(4-clorofenil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 50 3-bencil-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-fluor-3-metilfenil)-2-metil-3-pentanol
- 55 5-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-4-metil-1-penten-3-ol
- 3-(4-terc-butilfenil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-*m*-tolil-3-pentanol
- 60 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-ciclohexil-2-metil-3-pentanol
- 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-fluorofenil)-2-metil-3-pentanol
- 65 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-2-metil-5-fenil-3-pentanol
- 5-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-4-metil-1-fenil-1-pentin-3-ol

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-tiofen-2-il-3-pentanol              |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol          |
| 5  | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-etil-2-metil-6-fenil-3-hexanol              |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3- <i>p</i> -tolil-3-pentanol         |
| 10 | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol          |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol  |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-fluorofenil)-2-metil-3-pentanol          |
| 15 | 3-(3-clorofenil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol           |
|    | 3-(2-clorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol          |
| 20 | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(4-fluorobencil)-2-metil-3-pentanol         |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-metoxibencil)-2-metil-3-pentanol         |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(3-fluorobencil)-2-metil-3-pentanol         |
| 25 | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol          |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-(2-metilbencil)-3-pentanol          |
| 30 | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-(3-trifluorometilfenil)-3-pentanol  |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-(3-metilbencil)-3-pentanol          |
|    | 3-(4-clorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol          |
| 35 | 3-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(2,5-dimetilbencil)-2-metil-3-pentanol      |
| 40 | 3-(3-clorobencil)-1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-pentanol          |
|    | 1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-(2,4-diclorobencil)-2-metil-3-pentanol      |
|    | 3-ciclohexilmetil-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
| 45 | 3-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol           |
|    | 3-(3-fluorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
| 50 | 3-(3-clorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                    |
|    | 3-(3,5-diclorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                |
|    | 3-(2-clorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
| 55 | 3-(4-fluorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                  |
|    | 3-(3-metoxibencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                  |
| 60 | 3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol   |
|    | 3-(3-fluorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                  |
|    | 3-(2-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
| 65 | 2-metil-3-(2-metilbencil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol                   |
|    | 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol           |

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(3-trifluorometilfenil)-3-pentanol       |
|    | 2-metil-3-(3-metilbencil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol               |
| 5  | 3-(4-clorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol               |
|    | 3-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol      |
| 10 | 3-(2,5-dimetilbencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol           |
|    | 3-(3-clorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol               |
|    | 3-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-pentanol           |
| 15 | 1-ciclohexilmetil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol         |
| 20 | 1-(3-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(3-clorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                  |
|    | 1-(3,5-diclorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol              |
| 25 | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                |
| 30 | 1-(3-metoxibencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                |
|    | 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                |
| 35 | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(2-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
| 40 | 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol         |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol         |
|    | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
| 45 | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol             |
| 50 | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclohexanol             |
|    | 1-ciclohexilmetil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
| 55 | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol         |
|    | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
| 60 | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                |
|    | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
| 65 | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |
|    | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                 |

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol         |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol              |
| 5  | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol                  |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclooctanol              |
| 10 | 1-ciclohexilmetil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol         |
|    | 1-(3-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
| 15 | 1-(3-clorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                  |
|    | 1-(3,5-diclorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol              |
| 20 | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                |
|    | 1-(3-metoxibencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                |
| 25 | 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                |
| 30 | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(2-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol         |
| 35 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-trifluorometilfenil)cicloheptanol         |
|    | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
| 40 | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol        |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol             |
| 45 | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol                 |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)cicloheptanol             |
|    | 1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                         |
| 50 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-vinilciclododecanol                          |
|    | 1-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                    |
| 55 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-fenetilciclododecanol                        |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-feniletinilciclododecanol                    |
| 60 | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-tiofen-2-ilciclododecanol                    |
|    | 2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1-(3-fenilpropil)ciclododecanol                |
|    | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol        |
| 65 | 1-(2-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                |
|    | 1-(4-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol               |

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1-(3-metoxibencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                       |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                       |
| 5  | 1-(2-metoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                        |
|    | 1-(2-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                        |
| 10 | 1-(3-metilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                        |
|    | 1-(4-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                        |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                    |
| 15 | 1-(3-clorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                        |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)ciclododecanol                    |
| 20 | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-ciclohexilmetil-ciclohexanol                |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol         |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol                 |
| 25 | 1-(3-clorofenil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                  |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3,5-diclorofenil)ciclohexanol              |
| 30 | 1-(2-clorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol                |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)ciclohexanol |
| 35 | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol                |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol                 |
| 40 | 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol         |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol         |
|    | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metilbencil)ciclohexanol                 |
| 45 | 1-(4-clorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol        |
| 50 | 2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol             |
|    | 1-(3-clorobencil)-2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenilciclohexanol                           |
| 55 | 1-(4-clorofenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                  |
|    | 1-bencil-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                          |
| 60 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol          |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1- <i>o</i> -tolilciclohexanol                |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-vinilciclohexanol                           |
| 65 | 1-(4-terc-butilfenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol             |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-ciclopentil-ciclohexanol                    |

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]biciclohexil-1-ol                               |
| 5  | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol                  |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenilciclohexanol                            |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-feniletinil-ciclohexanol                     |
| 10 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-tiofen-2-ilciclohexanol                      |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol                  |
| 15 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol                  |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol                  |
| 20 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-ciclohexilmetil-ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(5-fluor-2-metoxifenil)ciclohexanol          |
| 25 | 1-(3-clorofenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                   |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3,5-diclorofenil)ciclohexanol               |
|    | 1-(2-clorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                  |
| 30 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metoxibencil)ciclohexanol                 |
| 35 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)ciclohexanol |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metoxifenil)ciclohexanol                  |
| 40 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metilbencil)ciclohexanol                  |
|    | 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol          |
| 45 | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol          |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metilbencil)ciclohexanol                  |
|    | 1-(4-clorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                  |
| 50 | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol         |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2,5-dimetilbencil)ciclohexanol              |
| 55 | 1-(3-clorobencil)-2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                  |
|    | 2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2,4-diclorobencil)ciclohexanol              |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenilciclohexanol                           |
| 60 | 1-(4-clorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                  |
|    | 1-bencil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                          |
| 65 | 1-(4-fluor-3-metilfenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol          |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1- <i>o</i> -tolilciclohexanol                |

## ES 2 291 528 T3

|    |                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-vinilciclohexanol                           |
|    | 1-(4-terc-butilfenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol             |
| 5  | 1-ciclopentil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                     |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1- <i>m</i> -tolilciclohexanol                |
| 10 | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]biciclohexil-1-ol                              |
|    | 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenetilciclohexanol                         |
| 15 | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-feniletinil-ciclohexanol                    |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-tiofen-2-ilciclohexanol                     |
| 20 | 1-(3-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(2,3-diclorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol              |
| 25 | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol                |
|    | 1-(4-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
| 30 | 1-ciclohexilmetil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 1-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol         |
|    | 1-(3-fluorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
| 35 | 1-(3-clorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                  |
|    | 1-(3,5-diclorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol              |
| 40 | 1-(2-clorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 1-(4-fluorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                |
|    | 1-(3-metoxibencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                |
| 45 | 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol |
|    | 1-(3-fluorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                |
| 50 | 1-(2-metoxifenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(2-metilbencil)ciclohexanol                 |
|    | 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol         |
| 55 | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-trifluorometilfenil)ciclohexanol         |
|    | 2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-(3-metilbencil)ciclohexanol                 |
| 60 | 1-(4-clorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol        |
|    | 1-(2,5-dimetilbencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol             |
| 65 | 1-(3-clorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol                 |
|    | 1-(2,4-diclorobencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclohexanol             |

## ES 2 291 528 T3

1-bencil-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]ciclododecanol

2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-vinilciclododecanol

5 1-fenetil-2-[fenil-(4-fenilpiperazin-1-il)metil]ciclohexanol

1-bencil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)fenilmetil]ciclohexanol

1-bencil-2-[fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metil]ciclohexanol

10 2-[(4-metilpiperazin-1-il)fenilmetil]-1-fenetilciclohexanol

2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-1-fenetilciclododecanol,

15 en forma de sus diastereoisómeros, enantiómeros y mezcla de éstos, incluyendo sus racematos, y también en forma de las bases correspondientes, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65