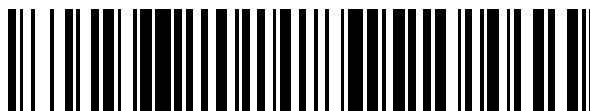


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 090**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/04** (2006.01)

**C07D 241/02** (2006.01)

**C07D 403/08** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2009 E 09755056 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2279179**

54 Título: **Compuestos de fenil piperazina, composición farmacéutica que incluye los mismos, y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**29.05.2008 US 128999**

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

**06.11.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KIM, YONGGIL;  
CHO, NAHMYUNE;  
KIM, YUNHEE;  
HEO, JOON;  
DONG, SEONMIN;  
JI, MI KYUNG;  
CHA, MAN-YOUNG y  
LEE, KIHO**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 519 090 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

Compuestos de fenil piperazina, composición farmacéutica que incluye los mismos, y uso de los mismos

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a derivados de piperazina novedosos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, un proceso para preparar los mismos, y en particular, una unión elevada para un receptor de Serotonina 1A(5-hidroxitriptamina; 5-HT1A), una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de la depresión y la ansiedad que incluye una cantidad efectiva del compuesto de piperazina, y dicha composición para su uso en un procedimiento de tratar la depresión, la ansiedad y otras dolencias relacionadas con el receptor de 5-HT1A en un mamífero.

## 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La depresión afecta aproximadamente a 14 millones de personas en los Estados Unidos y a 340 millones de personas en todo el mundo, haciéndola una de las causas principales de discapacidad [Kessler RC. Y col., JAMA, 2003, 289, 3095-3105]. La depresión también está asociada con altas tasas de recaída, recurrencia, discapacidad, y muerte [Hirschfield RM., y col., JAMA, 1997, 277, 333-340; Keller MB., J. Psychopharmacol. 1996, 10(suplemento 1); 41-44].

[0003] El papel de la serotonina en el tratamiento de los trastornos depresivos y por ansiedad se destaca por la acción terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT que actúan para aumentar el grado de activación de diversos subtipos de receptor de 5-HT [Blier P. y Ward M., Biol. Psychiatry, 2003, 53, 193-203]. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) han tenido un éxito significativo en el tratamiento de la depresión y de trastornos relacionados y han pasado a estar entre los medicamentos más prescritos desde los años 80. Sin embargo, el uso de SSRIs lleva a la activación indiscriminada de todos los receptores de serotonina y se puede entender como acciones no deseadas de serotonina en vías no deseadas en subtipos de receptor no deseados [Stahl SM., 2008, Essential Psychopharmacology (3ª ed.), 531]. Aunque hay diversas opciones de tratamiento para los trastornos depresivos y por ansiedad, sigue existiendo una necesidad de nuevos medicamentos con una tolerabilidad mejorada y una eficacia adecuada.

[0004] En contraste con los SSRIs, el agonista o agonista parcial de 5-HT1A actúa directamente sobre los receptores postsinápticos de serotonina para aumentar la neurotransmisión serotoninérgica. Y, los agonistas parciales de 5-HT1A, Buspirona y Gepirona [Robinson DS., y col., J. Clin. Psychopharmacol., 1990, 10(3), 67S-76S; Bielski RJ., J. Clin. Psychiatry, 2008, 69(4), 571-577], y el agonista de 5-HT1A, Flexinoxan [Grof P., International Clin. Psychopharmacology, 1993, 8(3), 167-172], han mostrado una eficacia en los ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión. Además, debido a su perfil farmacológico único, los agonistas de 5-HT1A poseen ventajas teóricas en el tratamiento de la depresión mayor en relación con otras clases de antidepresivos. En particular, no se espera que estos medicamentos produzcan un aumento de peso, sedación, o disfunciones sexuales, los cuales se encuentran a menudo con algunos de los antidepresivos introducidos en los últimos 10 años [Blier P. y Ward M., Biol. Psychiatry, 2003, 53, 193-203].

[0005] Muchos informes han revelado que los compuestos de fenil piperazina se usan de forma efectiva para controlar la depresión y la ansiedad.

[0006] Por ejemplo, el documento US-5.578.596 revela que los derivados de 2-alcoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinoxalina tienen una fuerte afinidad por el receptor de serotonina 1A y son útiles para prevenir y tratar la enfermedad relacionada con la neurona serotoninérgica.

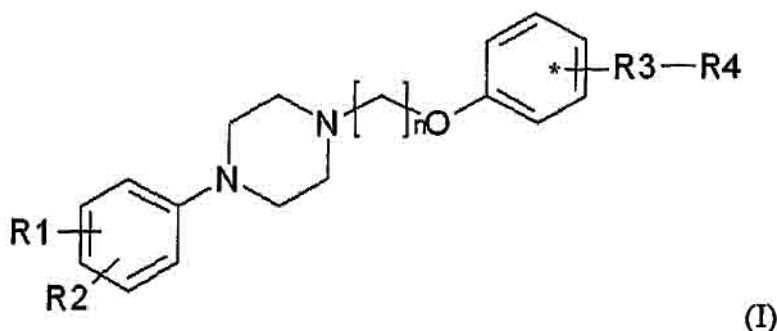
[0007] El documento WO-98/42692 da a conocer los derivados de fenil piperazina para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de 5-HT1A.

[0008] Estos compuestos resultan ser muy efectivos como medicinas terapéuticas para gestionar la depresión y la ansiedad.

[0009] Los esfuerzos de investigación y de desarrollo activos se han seguido dirigiendo a la aplicación de compuestos de fenil piperazina para el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

# **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

**[0010]** En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de piperazina representado por la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que

10 n es un número entero de 2 a 6;

R1 y R2 son iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo hidróxilo, un halógeno, dióxido de nitrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono;

15 R3 es un alquileo C1-C2; y

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

20 (a) una dialquilamina C2-C6,

(b) una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

25 (c) una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como un constituyente del anillo en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

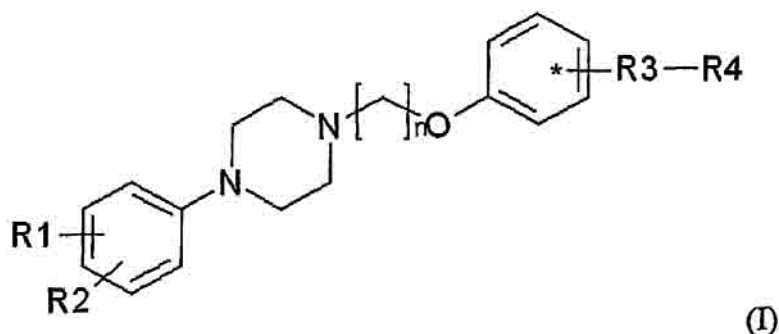
30 (d) un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno, y

35 (e) un anillo heteroaromático integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno; y

R4 se conecta al grupo R3 a través de un átomo de nitrógeno en el mismo.

40 **[0011]** En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(A) una cantidad efectiva de un compuesto de piperazina representado por la fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

5 n es un número entero de 2 a 6;

R1 y R2 son iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo hidróxilo, un halógeno, dióxido de nitrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono;

10

R3 es un alquileo C1-C2; y

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

15 (a) una dialquilamina C2-C6,

(b) una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

20

(c) una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como un constituyente del anillo en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

25 (d) un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno, y

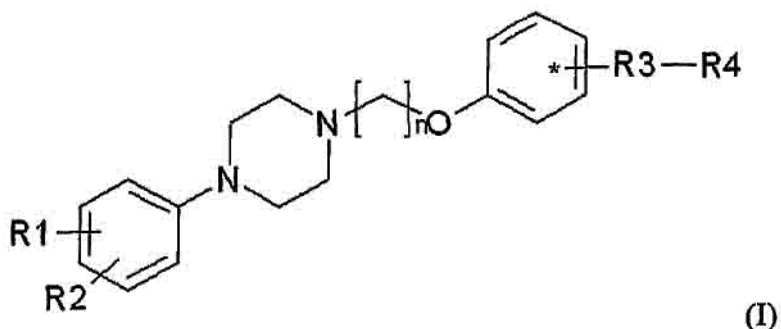
30 (e) un anillo heteroaromático integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno; y

R4 se conecta al grupo R3 a través de un átomo de nitrógeno en el mismo; y

35 (B) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0012]** En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de piperazina de la fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar al menos una de la depresión y la ansiedad en un mamífero que comprende la administración a un mamífero con necesidad de la misma de una cantidad efectiva de dicho compuesto:

40



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

n es un número entero de 2 a 6;

R1 y R2 son iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo hidróxilo, un halógeno, dióxido de nitrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono;

R3 es un alquileo C1-C2; y

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) una dialquilamina C2-C6,

(b) una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

(c) una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como un constituyente del anillo en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

(d) un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno, y

(e) un anillo heteroaromático integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno; y

R4 se conecta al grupo R3 a través de un átomo de nitrógeno en el mismo.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

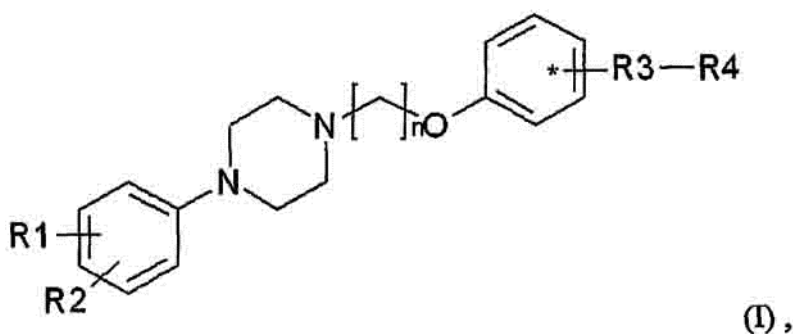
[0013] Antes de que cualquier forma de realización de la invención se explique en detalle, se entenderá que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y a la disposición de componentes expuestos en la siguiente descripción. La invención es capaz de otras formas de realización y de ser practicada o de ser llevada a cabo de diversos modos. También, se entenderá que la fraseología y la terminología usadas en este documento es a efectos de descripción y no se deberían considerar como limitativas. Se pretende que el uso de "incluyendo", "que incluye/n", "comprendiendo", "que comprende/n", "teniendo", o "que tiene/n" y las variaciones de los mismos en este documento abarque los artículos listados después de eso y equivalentes a los mismos así como artículos adicionales.

[0014] También se entiende que cualquier intervalo numérico citado en este documento incluye todos los valores desde el valor inferior hasta el valor superior. Por ejemplo, si se declara un intervalo de concentración como del 1% al 50 %, se pretende que valores como del 2 % al 40 %, del 10 % al 30 %, o del 1 % al 3 %, etc., sean enumerados

expresamente en esta memoria descriptiva. Estos son sólo ejemplos de lo que se pretende específicamente, y se considerará que todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre e incluyendo el valor más bajo y el valor más alto enumerados se declaran expresamente en esta solicitud.

- 5 **[0015]** A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, una fórmula química o nombre dado abarcará todos los isómeros estereo y ópticos y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos como, por ejemplo, hidratos. Los isómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo la cromatografía o la cristalización fraccional. Los enantiómeros se pueden aislar mediante la separación de los racematos por ejemplo mediante cristalización fraccional, resolución, o CLAR. Los diastereómeros se pueden aislar mediante la separación de las mezclas de los isómeros por ejemplo mediante cristalización fraccional, CLAR, o cromatografía flash. Un "anillo heteroaromático" o un "anillo heterocíclico" significa un anillo que contiene al menos un heteroátomo. Un "heteroátomo" significa un átomo distinto del carbono en el anillo de un grupo heterocíclico o un grupo heteroaromático. Los heteroátomos pueden ser al menos uno de oxígeno, azufre, y átomos de nitrógeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

**[0016]** Los compuestos de piperazina de la invención tienen la Fórmula Química (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



en la que

- 25 n es un número entero de 2 a 6;

R1 y R2 son iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo hidróxilo, un halógeno, dióxido de nitrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono;

- 30 R3 es un alquileo C1-C2; y

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 (a) una dialquilamina C2-C6,

(b) una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

- 40 (c) una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como un constituyente del anillo en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

- 45 (d) un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno, y

(e) un anillo heteroaromático integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno; y

5 R4 se conecta al grupo R3 a través de un átomo de nitrógeno en el mismo.

**[0017]** En una forma de realización, R1 y R2 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo hidróxilo, un halógeno, dióxido de nitrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxido de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo,  
10 el halógeno puede ser F, Cl, Br, o I. El grupo alquilo puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo, y particularmente puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, y terbutilo. A menos que se declare o se indique de otra manera, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en el que el alquilo es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo.

15 **[0018]** A menos que se declare o se indique de otra manera, el término "halógeno" significará flúor, cloro, bromo, o yodo.

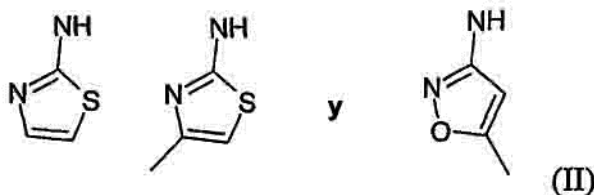
**[0019]** Ejemplos de R4 incluyen, sin limitación, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, metiletilamina, metilpropilamina, metilbutilamina, y etilpropilamina.

20 **[0020]** Cuando R4 es una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros o una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros, R4 se conecta a R3 a través de un átomo de nitrógeno en un grupo amino.

**[0021]** R4 puede ser una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros en la que el anillo se sustituye de forma  
25 independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno. En una forma de realización, los ejemplos de una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros en R4 es una amina aromática integrada por 5 ó 6 miembros sustituida con al menos uno de hidrógeno, un alquilo C1-C6, y un halógeno, y particularmente, una amina aromática integrada por 6 miembros sustituida con hidrógeno, como anilina.

30 **[0022]** R4 puede ser una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno donde el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno. En una forma de realización, los ejemplos  
35 de una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros incluyen una amina heteroaromática integrada por 5 ó 6 miembros sustituida con al menos uno de un alquilo C1-C6 y un halógeno, en la que la amina heteroaromática comprende al menos dos heteroátomos como constituyentes del anillo donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S.

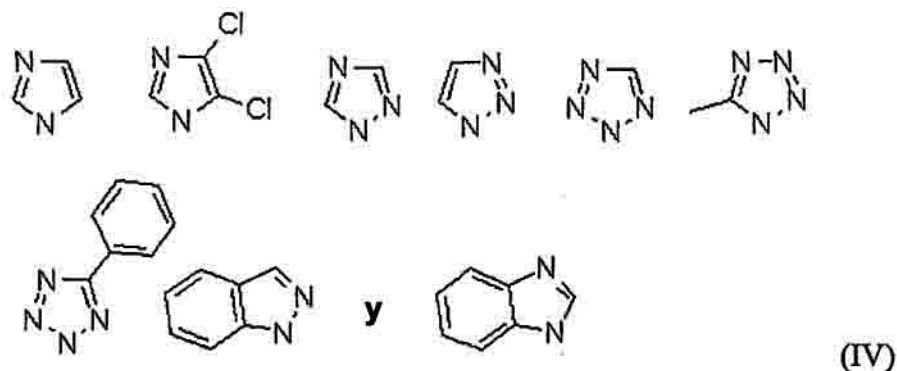
**[0023]** La amina heteroaromática integrada por 5 miembros puede tener una estructura (II) seleccionada del grupo  
40 que consiste en:



**[0024]** Cuando R4 es un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros o un anillo heteroaromático integrado  
45 por 5 a 9 miembros, R4 se puede conectar a R3 a través de un átomo de nitrógeno contenido en el anillo como un heteroátomo del anillo heterocíclico o anillo heteroaromático integrado por 5 a 9 miembros.

**[0025]** R4 puede ser un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno donde el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-  
50 C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10, y un halógeno. Los ejemplos de un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros incluyen, sin limitación, un anillo heterocíclico integrado por 5 ó 6 miembros que tiene una estructura (III) seleccionada del grupo que consiste en:

10



15 piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, clorhidrato de 1-[4-(3-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina-, clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-1H-benzimidazol, 1-(2-Metoxi-fenil)-  
20 4-[4-(4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-1H-indazol, 1-(4-[4-(4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-1H-benzotriazol, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-fenil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-fenil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, diclorhidrato de (4-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-dimetil-amina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, (4-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-fenil-amina, (4-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-  
25 tiazol-2-il-amina, 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, (3-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-dimetil-amina, 4-(3-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-morfolina, 1-(4-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina, 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 4-(4-[4-(4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-morfolina, (4-[4-(4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-dimetil-amina, 1-(3-  
35 fluoro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, (4-[4-(4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-dimetil-amina, 4-(4-[4-(4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-morfolina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-  
40 piperazina, 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, (4-[4-(4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi)-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina, 1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina,

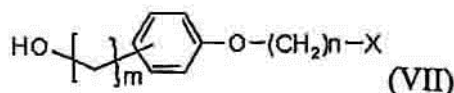
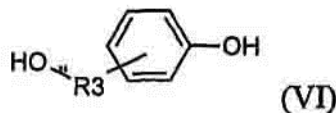
(4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina, (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina, 1-{4-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-tetrazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-{4-[2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etil]-fenoxi]-butil}-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-{4-[2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etil]-fenoxi]-butil}-piperazina, 2-{4-[4-(4-[1,2,3]-triazol-1-il-metil-fenoxi)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo, y 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-2-il-metil-fenoxi)-butil]-piperazina.

- 10 **[0028]** Una "sal farmacéuticamente aceptable", donde tales sales son posibles, incluye sales de adición tanto de ácido como de base farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I que es suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la
- 15 fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de álcali o de metal alcalinotérreo como una sal de sodio, de calcio, o de magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina, o tris-(2-hidroxietil)amina.

- [0029]** Un procedimiento para preparar el derivado de piperazina antes mencionado, representado por la fórmula química (I) se describirá a continuación en mayor detalle.

**[0030]** En primer lugar, a los fenoles de la fórmula (VI) como material de inicio se les hace que reaccionen con los alcanos de dihaluro representados por la fórmula (V) para sintetizar los compuestos halogenizados representados por la fórmula (VII):

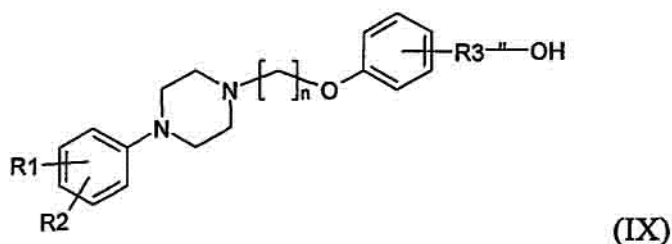
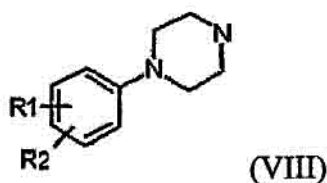
25



- 30 en la que n es igual a lo que se define anteriormente y X es un halógeno como, sin limitación, cloruro y bromuro.

**[0031]** Al compuesto halogenizado representado por la fórmula (VII) se le hace que reaccione con las fenil piperazinas de la fórmula (VIII) para obtener los compuestos que tienen el grupo hidroxil representados por la fórmula (IX):

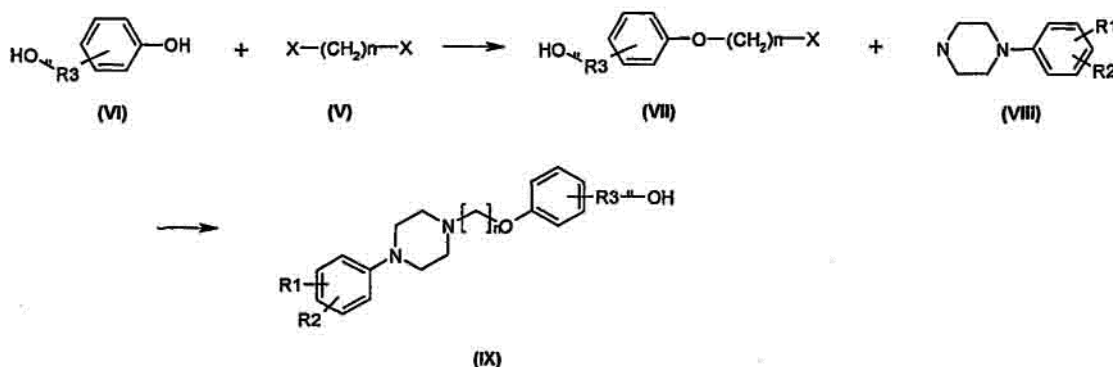
35



en la que R1, R2, n y R3 son iguales a lo que se define anteriormente.

5 [0032] Este procedimiento se resume como se expone en el Esquema de reacción (I) mostrado a continuación.

#### Esquema de reacción I



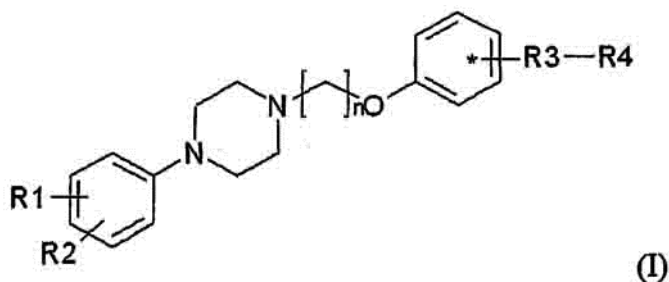
10

[0033] Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el esquema de reacción I pueden ser como se describe a continuación. Para la conversión de los fenoles (VI) al compuesto halogenizado (VII), la concentración de los fenoles (VI) puede ser de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1 moles, con un alcano de dihaluro (V) que oscile entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 3,0 equivalentes y una base orgánica o inorgánica entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 4,0 equivalentes. Esta reacción se puede refluxir. El producto resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna. Para la conversión de los compuestos halogenizados (VII) al compuesto que tiene el grupo hidroxilo (IX), una mezcla de (VII) y fenilpiperazina sustituida (VIII) se pueden refluxir en aproximadamente 30 ml de acetonitrilo durante 6h aproximadamente. Para esta reacción de acoplamiento, se puede usar un disolvente etéreo como éter dietílico y tetrahidrofurano, un disolvente de hidrocarburo halogenado como diclorometano y cloroformo, o una mezcla de los mismos.

15  
20

[0034] Después, a los compuestos de hidroxilo que tienen el grupo hidroxilo representado por la fórmula (IX) se les hace que reaccionen con cloruro de tionilo y después con grupos de dialquilaminas, amina aromática, amina heteroaromática, anillo heterocíclico, o anillo heteroaromático para producir los compuestos de fenil piperazina representados por la fórmula (I):

25



en la que,

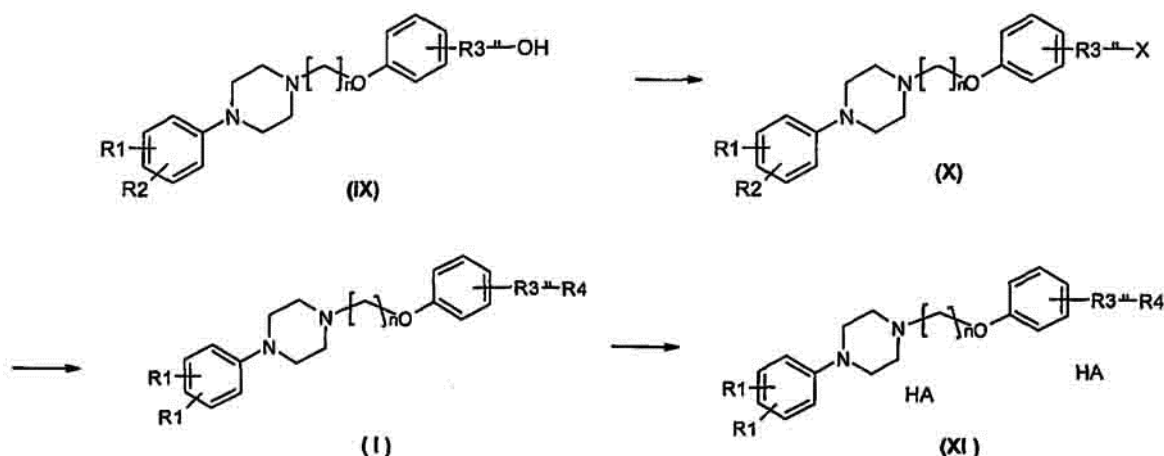
5 R1, R2, R3, R4, y n son como se ha definido previamente.

[0035] La sales farmacéuticamente aceptables de los mismos representadas por la fórmula (XI) como se muestra a continuación se pueden obtener tratando un compuesto de fenil piperazina de la fórmula (I) con un ácido anhídrido en una solución sin una purificación adicional.

10

[0036] Este procedimiento se resume como se expone en el esquema de reacción (II) mostrado a continuación.

#### Esquema de reacción II



15

[0037] Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el esquema de reacción II son como se describe a continuación. Para la conversión de los compuestos que tienen el grupo hidroxilo (IX) al compuesto (X), la concentración de los compuestos que tienen el grupo hidroxilo (IX) puede ser de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1 moles con cloruro de tionilo que oscila entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5 equivalentes. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C. El producto resultante se puede purificar mediante cromatografía en columna. El compuesto resultante (X) puede ser tratado con aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes de dialquilaminas, amina aromática, amina heteroaromática, anillo heterocíclico, o anillo heteroaromático a un reflujo para proporcionar el compuesto de la fórmula general (I). Para esta reacción de acoplamiento, se puede usar tetrahidrofurano, acetonitrilo, un disolvente de hidrocarburo halogenado como diclorometano y cloroformo, o una mezcla de los mismos.

[0038] En el esquema de reacción II, HA representa un ácido que es capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico. Los ejemplos específicos del ácido anhídrido usado para la preparación del compuesto (XI) incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido aspártico, ácido benceno sulfónico, ácido metano sulfónico, ácido etano sulfónico, ácido hidroximetano sulfónico, ácido hidroxietano sulfónico, y similares. Para ácidos adicionales, se puede consultar "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66(1): 1-19.

Esta preparación se puede realizar en un medio de reacción que se pueda ejemplificar por un disolvente etéreo como tetrahidrofurano, un disolvente alcohólico como metanol, un disolvente de éster como acetato de etilo, un disolvente de hidrocarburo halogenado, y mezclas de los mismos. En una forma de realización, se recomienda un disolvente etéreo como una solución de adición, incluyendo éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, y éter isobutílico. La concentración del compuesto (I) puede ser del orden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 moles.

**[0039]** En otra forma de realización de la presente invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de los compuestos de fenil piperazina representados por la fórmula (I) para tratar al menos una de la depresión y la ansiedad.

**[0040]** En una forma de realización adicional de la presente invención, la presente invención proporciona los compuestos de piperazina representados por la fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratar al menos una de la depresión y la ansiedad en un mamífero que comprende la administración a un mamífero con necesidad de la misma de una cantidad efectiva de dichos compuestos, solos o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0041]** La actividad de los compuestos de la presente invención fue examinada a través de la Prueba de suspensión por la cola y de escondimiento de esferas en ratones.

**[0042]** En el uso terapéutico como agentes para la depresión y la ansiedad se usan los compuestos de la presente invención, solos o en combinación con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0043]** Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral o parenteralmente, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir, sin limitación, una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos, o materiales encapsulantes. En polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido que pueda estar en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente activo se puede mezclar con un portador que tenga propiedades de compresión adecuadas en proporciones adecuadas y compactar en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta aproximadamente el 99 % del ingrediente activo.

**[0044]** Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión, y resinas de intercambio iónico. Se pueden usar portadores líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires.

**[0045]** El ingrediente activo de esta invención se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable, como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores, u osmorreguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral o parenteral incluyen agua (que contiene particularmente aditivos como los mencionados anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa como, sin limitación, una solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo, sin limitación, alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, sin limitación, aceite de coco fraccionado y aceite de maní).

**[0046]** Para la administración parenteral el portador también puede ser un éster oleico como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Se usan portadores líquidos estériles en composiciones estériles en forma líquida para la administración parenteral. Composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden utilizar mediante, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa.

**[0047]** La administración oral puede ser en forma de composición líquida o bien sólida. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos son en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como comprimidos o cápsulas. En tal forma, la composición se puede subdividir en dosis unitarias que contengan cantidades apropiadas de los ingredientes activos. Las formas de dosis unitarias pueden ser

composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas prellenadas o bolsitas que contengan líquidos. De forma alternativa, la forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una propia cápsula o comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma envasada. La dosis terapéuticamente efectiva que usar se puede variar o ajustar por el médico y generalmente oscila entre 5 aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 750 mg, de acuerdo con la(s) dolencia(s) específica(s) que se trate(n) y el tamaño, la edad, y el patrón de respuesta del paciente.

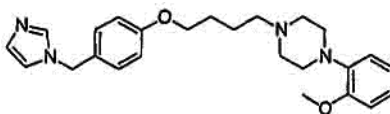
**[0048]** Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pacientes en una dosis desde aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 7000 mg por día. Por ejemplo, para un humano adulto normal con un 10 peso corporal de aproximadamente 70 kg, la cantidad de administración se traduce en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal. La dosis específica empleada, sin embargo, puede variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la dolencia del paciente, y la actividad del compuesto. La determinación de dosis óptimas para una situación particular se puede hacer clínicamente y se halla dentro del conocimiento de la materia.

15 **[0049]** Un mejor entendimiento de la presente invención se puede obtener en vista de los siguientes ejemplos para ilustrar, pero no se interpretan de forma que limiten, la presente invención.

#### Ejemplo 1

20 **1-[4-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina.**

**[0050]**



25

**[0051]** Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (5 mmol), 1-bromo-4-clorobutano (5 mmol), y carbonato de potasio (15 mmol) se reflujo en 100 ml de acetona durante 6h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó entonces con salmuera, y la capa orgánica resultante 30 se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. Ésta se disolvió en metanol (50 ml) y se le añadió borohidruro de sodio (10 mmol) a 25 °C. Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 2h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con cloruro de metileno, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en isopropanol (50 ml) y se le añadió 1-(2-metoxifenil)-piperazina (5 mmol), carbonato de sodio (15 mmol), y yoduro de potasio (5 mmol) a 25 °C, y 35 la mezcla de reacción se reflujo durante 12h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con cloruro de metileno, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. Este producto se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (30 ml) y se le añadió piridina y cloruro de tionilo (5 mmol) a 0 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante 16h, y se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó, y se concentró al vacío. El residuo se 40 purificó mediante cromatografía en columna. Éste se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y se le añadió imidazol (6 mmol), carbonato de potasio (15 mmol), y yoduro de potasio (5 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción se reflujo durante 12h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con cloruro de metileno, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. La 1-[4-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina resultante se disolvió en diclorometano y la solución se 45 trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para proporcionar clorhidrato de 1-[4-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina.

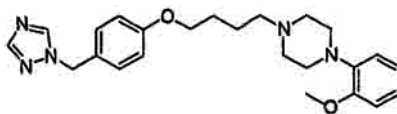
**[0052]** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 11.1 (br, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 7H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

50

#### Ejemplo 2

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.**

55 **[0053]**



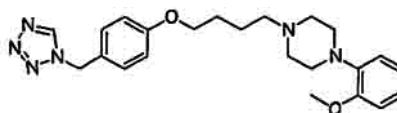
**[0054]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1H-1,2,4-triazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0055]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

### Ejemplo 3

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.**

**[0056]**



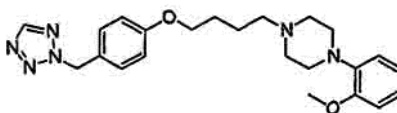
**[0057]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0058]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.6 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H) 3.2 (m, 4H), 2.9 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 1.9 (m, 4H)

### Ejemplo 4

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.**

**[0059]**



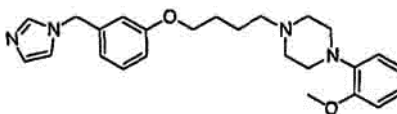
**[0060]** El procedimiento dado en el Ejemplo 1 se siguió usando 1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0061]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.6 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H) 3.2 (m, 4H), 2.9 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 1.9 (m, 4H)

### Ejemplo 5

**Clorhidrato de 1-[4-(3-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina.**

**[0062]**



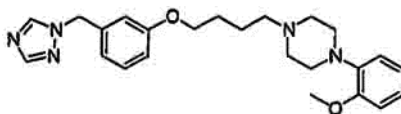
**[0063]** Una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído (5 mmol), 1-bromo-4-clorobutano (5 mmol), y carbonato de potasio (15 mmol) se refluó en 100 ml de acetona durante 6h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador

- rotativo y se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. Ésta se disolvió en metanol (50 ml) y se le añadió borohidruro de sodio (10 mmol) a 25 °C, y se agitó a 25 °C durante 2h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con cloruro de metileno, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en isopropanol (50 ml) y se le añadió 1-(2-metoxifenil)-piperazina (5 mmol), carbonato de sodio (15 mmol), y yoduro de potasio (5 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción se reflujo durante 12h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con cloruro de metileno, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. Este producto se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (30 ml) y se le añadió piridina y cloruro de tionilo (5 mmol) a 0 °C, y después la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16h, y se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, después se secó y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Éste se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y se le añadió imidazol (6 mmol), carbonato de potasio (15 mmol), y yoduro de potasio (5 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción se reflujo durante 12h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con cloruro de metileno, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. La 1-[4-(3-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina resultante se disolvió en diclorometano y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para proporcionar clorhidrato de 1-[4-(3-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina.
- 20 **[0064]**  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 200MHz)  $\delta$  11.6 (br, 1H), 9.5 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.4 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6-3.2 (m, 10H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H)

#### Ejemplo 6

- 25 **Clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.**

**[0065]**

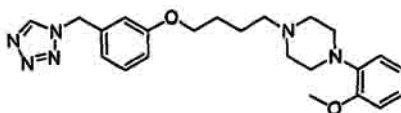


- 30 **[0066]** El procedimiento dado en el Ejemplo 5 se siguió usando 1H-1,2,4-triazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.
- 35 **[0067]**  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 200MHz)  $\delta$  11.6 (br, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.4 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6-3.2 (m, 10H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H)

#### Ejemplo 7

- 40 **Clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.**

**[0068]**

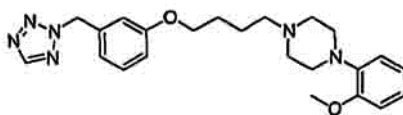


- 45 **[0069]** El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando 1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.
- 50 **[0070]**  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 200MHz)  $\delta$  10.8 (br, 1H), 9.6 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.4 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H)

#### Ejemplo 8

**Clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.**

[0071]



5

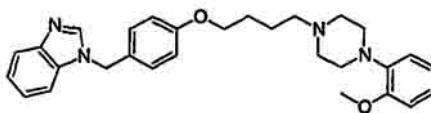
[0072] El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando 1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

10 [0073] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 200MHz) δ 10.8 (br, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.9 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H)

**Ejemplo 9**

15 **1-(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-benzoimidazol.**

[0074]



20

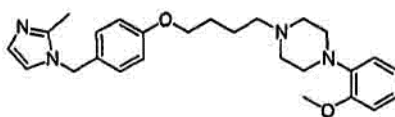
[0075] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1H-bezoimidazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-benzoimidazol.

25 [0076] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 8.0 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.3 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 10**

30 **1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-[4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil]-piperazina.**

[0077]



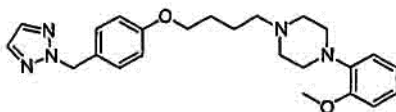
35 [0078] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 2-metil-imidazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-[4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil]-piperazina.

40 [0079] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.1~6.8 (m, 10H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 11**

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-[4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

45 [0080]



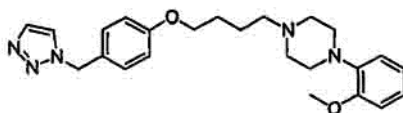
**[0081]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0082]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.6 (s, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 12

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

**[0083]**



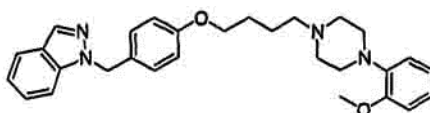
**[0084]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0085]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.7 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.5 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 13

**1-(4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-indazol**

**[0086]**



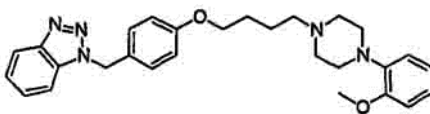
**[0087]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1H-Indazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-indazol.

**[0088]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.1 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.3 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 14

**1-(4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-benzotriazol.**

**[0089]**



**[0090]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando benzotriazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-benzotriazol.

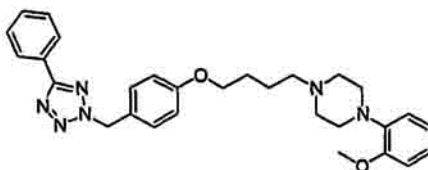
[0091]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.1 (m, 1H), 7.4~7.2 (m, 5H), 7.0~6.8 (m, 6H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

## 5 Ejemplo 15

1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-fenil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

[0092]

10



[0093] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 5-fenil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-fenil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

15

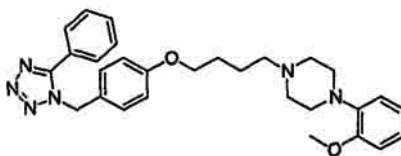
[0094]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.2 (m, 2H), 7.6 (m, 5H), 7.2~7.0 (m, 6H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

## Ejemplo 16

20

1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-fenil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina

[0095]



25

[0096] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 5-fenil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-fenil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

30

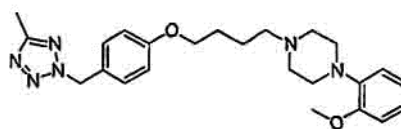
[0097]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.6 (m, 4H), 7.2 (m, 3H), 6.9 (m, 6H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

## Ejemplo 17

35

1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina

[0098]

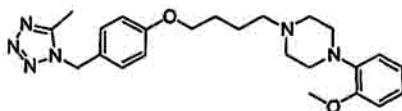


40

[0099] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 5-metil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

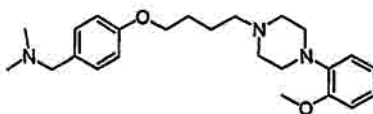
45

[0100]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.4 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 18****1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina****[0101]**

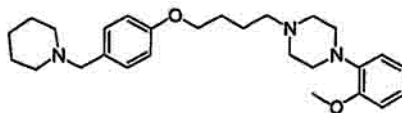
10 **[0102]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 5-metil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

**[0103]**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 5.4 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 19****Diclorhidrato de (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina****[0104]**

25 **[0105]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando dimetilamina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar diclorhidrato de (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina.

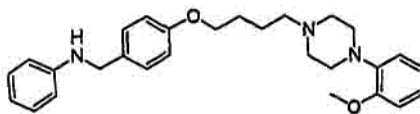
**[0106]**  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}$ , 200MHz)  $\delta$  11.3 (br, 1H), 11.1 (br, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 4.2 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 6H), 2.6 (m, 6H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 20****1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina****[0107]**

35 **[0108]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando piperidina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

40 **[0109]**  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (m, 4H), 1.4 (m, 2H)

**Ejemplo 21****(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-fenil-amina****[0110]**



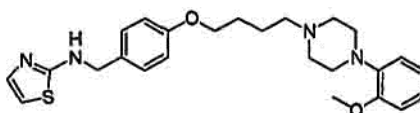
**[0111]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando anilina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-fenil-amina.

**[0112]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 6.8 (m, 5H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 22 (10663)

**(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-tiazol-2-il-amina**

**[0113]**



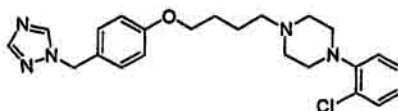
**[0114]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando tiazol-2-ilamina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-tiazol-2-il-amina.

**[0115]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.5 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 6.6 (s, 1H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 23

**1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

**[0116]**



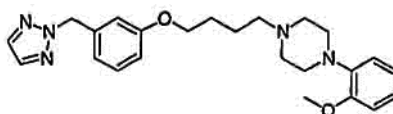
**[0117]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2-cloro-fenil)-piperazina y 1H-1,2,4-triazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0118]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 24

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

**[0119]**



**[0120]** El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de

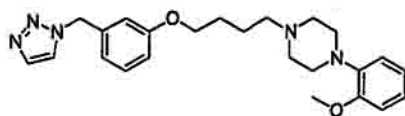
imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0121]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.6 (s, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.4 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 25

**1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.**

**[0122]**



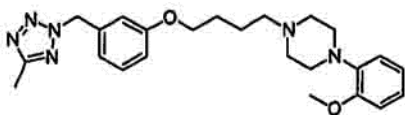
**[0123]** El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0124]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.7 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.0-6.8 (m, 6H), 5.5 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 26

**1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina.**

**[0125]**



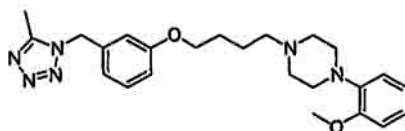
**[0126]** El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando 5-metil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0127]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.6 (s, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0-6.8 (m, 6H), 5.5 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 27

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina**

**[0128]**



**[0129]** El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando 5-metil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina.

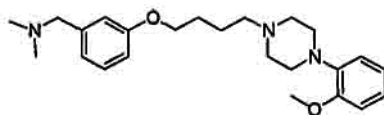
**[0130]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2 (m, 2H), 7.0-6.7 (m, 6H), 5.5 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 28

(3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina

[0131]

5



[0132] El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando dimetilamina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar (3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina.

10

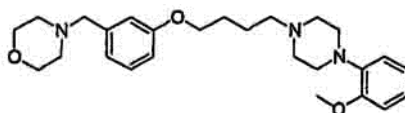
[0133]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 4.0 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.6 (s, 6H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

Ejemplo 29

15

4-(3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina

[0134]



20

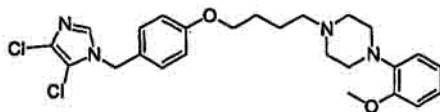
[0135] El procedimiento dado en el ejemplo 5 se siguió usando morfolina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 4-(3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina.

25 [0136]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (m, 4H), 1.8 (m, 4H)

Ejemplo 30

30 1-{4-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina

[0137]



35

[0138] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 4,5-dicloro-imidazol como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-{4-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina.

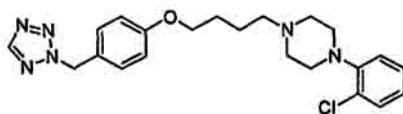
40 [0139]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.4 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

Ejemplo 31

1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina

45

[0140]



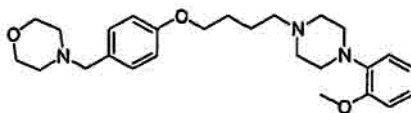
**[0141]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2-cloro-fenil)-piperazina y 1H-tetrazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ylmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

**[0142]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.5 (m, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.9 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 1.9 (m, 4H)

### 10 Ejemplo 32

**4-(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina**

**[0143]**



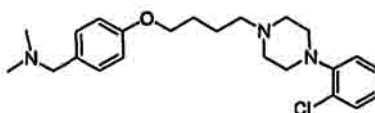
**[0144]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando morfolina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar 4-(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina.

**[0145]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (m, 4H)

### Ejemplo 33

**(4-{4-[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina**

**[0146]**



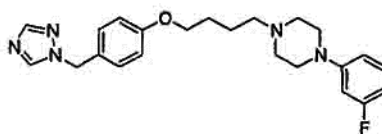
**[0147]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2-cloro-fenil)-piperazina y dimetilamina, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar (4-{4-[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina.

**[0148]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.3~7.1 (m, 4H), 7.1~6.8 (m, 4H), 4.2 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (s, 6H), 1.8~1.7 (m, 4H).

### Ejemplo 34

**1-(3-fluoro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

**[0149]**



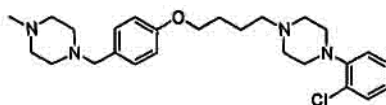
[0150] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(3-fluoro-fenil)-piperazina y 1H-1,2,4-triazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(3-fluoro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

[0151]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.9 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.5 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### Ejemplo 35

**1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

[0152]



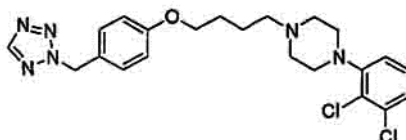
[0153] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2-cloro-fenil)-piperazina y metilpiperazina en lugar de en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

[0154]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.3~7.1 (m, 4H), 7.1~6.8 (m, 4H), 4.3 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.6 (m, 8H), 2.5 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.8~1.7 (m, 4H)

#### Ejemplo 36

**1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

[0155]



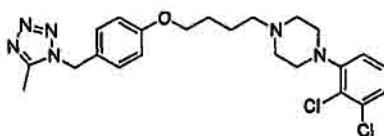
[0156] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina y 1H-tetrazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

[0157]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  8.5 (m, 1H), 7.4-6.8 (m, 7H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.9 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 1.9 (m, 4H)

#### Ejemplo 37

**1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-[4-[4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil]-piperazina**

[0158]



[0159] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina y 5-metil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-[4-[4-

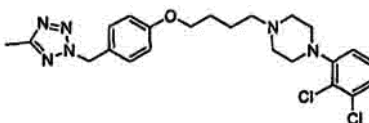
(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

**[0160]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 5H), 5.4 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.6 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

5

### Ejemplo 38

**1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina**

10 **[0161]**

**[0162]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina y 5-metil-1H-tetrazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-{4-[4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

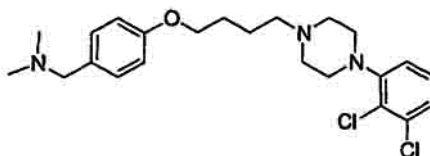
15

**[0163]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2~7.0 (m, 7H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

20

### Ejemplo 39

**(4-{4-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina**

25 **[0164]**

**[0165]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina y dimetilamina como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar (4-{4-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina.

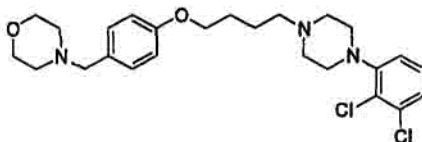
30

**[0166]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ , 200MHz)  $\delta$  11.3 (br, 1H), 11.1 (br, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (m, 5H), 4.2 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 6H), 2.6 (m, 6H), 1.8 (m, 4H)

35

### Ejemplo 40

**4-(4-{4-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina**

40 **[0167]**

**[0168]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina y morfolina, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 4-(4-{4-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina

45

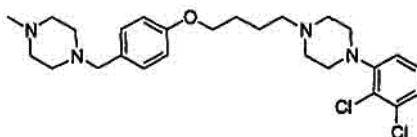
[0169]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 4.2 (t, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (m, 4H), 1.8 (m, 4H)

## 5 Ejemplo 41

### 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina

[0170]

10



[0171] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina y metilpiperazina, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

15

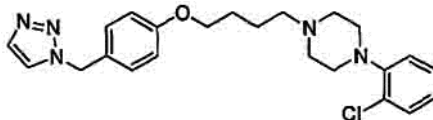
[0172]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.3–6.8 (m, 7H), 4.3 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.6 (m, 8H), 2.5 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.8–1.7 (m, 4H)

## 20 Ejemplo 42

### 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina

[0173]

25



[0174] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2-cloro-fenil)-piperazina y 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol para proporcionar 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

30

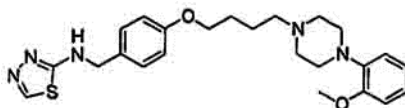
[0175]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.7 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.5 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

## 35 Ejemplo 43

### (4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina

[0176]

40



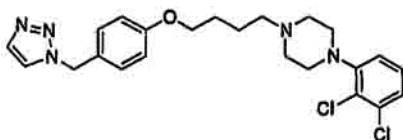
[0177] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando [1,3,4]Tiadiazol-2-ilamina como reactantes, en lugar de imidazol para proporcionar (4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina.

45

[0178]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2–6.8 (m, 9H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 44****1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

5 [0179]

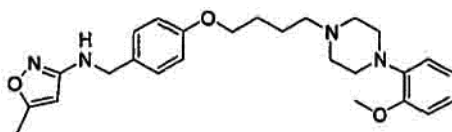


10 [0180] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina y 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol para proporcionar 1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

15 [0181] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.7 (s, 1H), 7.4-6.8 (m, 8H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.9 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 1.9 (m, 4H)

**Ejemplo 45****(4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina**

20 [0182]

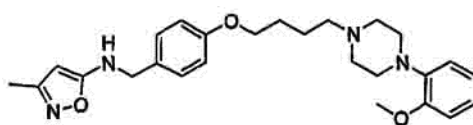


25 [0183] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 5-metil-isoxazol-3-ilamina como reactantes, en lugar de imidazol para proporcionar (4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina.

30 [0184] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.2-6.8 (m, 9H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 46****(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(3-metil-isoxazol-5-il)-amina**

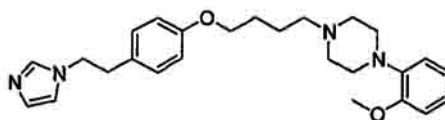
35 [0185]



40 [0186] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 3-metil-isoxazol-5-ilamina como reactantes, en lugar de imidazol, para proporcionar (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(3-metil-isoxazol-5-il)-amina.

45 [0187] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 6H), 6.8 (s, 1H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 47**

**1-{4-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina****[0188]**

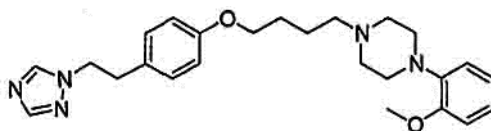
5

**[0189]** Una mezcla de 4-hidroxifenetilalcohol (5 mmol), 1-bromo-4-clorobutano (5 mmol), y carbonato de potasio (15 mmol) se reflujo en 100 ml de acetona durante 6h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó entonces con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. El producto se disolvió en isopropanol (50 ml) y se le añadió 1-(2-metoxifenil)-piperazina (5 mmol), carbonato de sodio (15 mmol), y yoduro de potasio (5 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se reflujo durante 12h. Esta solución se concentró entonces en un evaporador rotativo y se diluyó con cloruro de metileno. Esta mezcla se lavó entonces con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante cromatografía en columna. El producto se disolvió en THF y se le añadió imidazol (15 mmol), trifenilfosfina (15 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo (15 mmol) gota a gota a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. Después de 2h, se retiró el disolvente y el residuo se lavó con salmuera, y se purificó entonces mediante cromatografía en columna.

**[0190]** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.3 (s, 1H), 7.0 (m, 10H), 4.1 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 48****1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina**

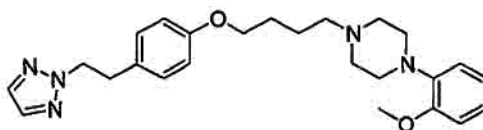
25

**[0191]**

**[0192]** El procedimiento dado en el ejemplo 47 se siguió usando 1H-1,2,4-triazol como reactante, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

**[0193]** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 8.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.0 (m, 8H), 4.4 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 6H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

35

**Ejemplo 49****1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina**40 **[0194]**

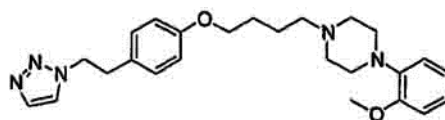
**[0195]** El procedimiento dado en el ejemplo 47 se siguió usando 1H-1,2,3-triazol como reactante, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

**[0196]** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.7 (s, 2H), 7.0 (m, 8H), 4.6 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 6H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 50**

**1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina**

[0197]



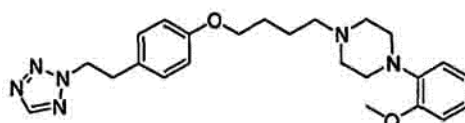
[0198] El procedimiento dado en el ejemplo 47 se siguió usando 1H-1,2,3-triazol como reactante, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

[0199] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 7.6 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.0 (m, 8H), 4.6 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 6H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 51**

**1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-tetrazol-2-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina**

[0200]



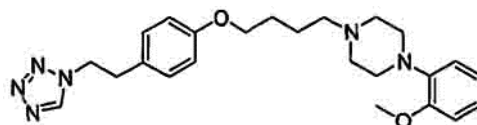
[0201] El procedimiento dado en el ejemplo 47 se siguió usando 1H-tetrazol como reactante, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-tetrazol-2-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 8.5 (s, 1H), 7.0 (m, 8H), 4.9 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (t, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 52**

**1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-tetrazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina**

[0202]



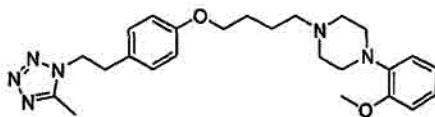
[0203] El procedimiento dado en el ejemplo 47 se siguió usando 1H-tetrazol como reactante, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-metoxi-fenil)-4-{4-[4-(2-tetrazol-1-il-etil)-fenoxi]-butil}-piperazina.

[0204] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 8.2 (s, 1H), 7.0 (m, 8H), 4.7 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 6H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

**Ejemplo 53**

**1-(2-Metoxi-fenil)-4-{4-[4-[2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etil]-fenoxi]-butil}-piperazina**

[0205]



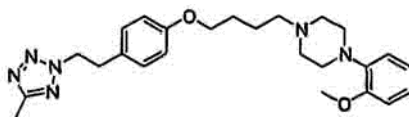
**[0206]** El procedimiento dado en el ejemplo 47 se siguió usando 5-Metil-tetrazol como reactante, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-{4-[2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etil]-fenoxi}-butil)-piperazina.

**[0207]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2~7.0 (m, 8H), 5.0 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 6H), 2.7 (m, 4H), 2.3~2.5 (m, 5H), 1.8 (m, 4H)

#### 10 Ejemplo 54

**1-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-{4-[2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etil]-fenoxi}-butil)-piperazina**

**[0208]**



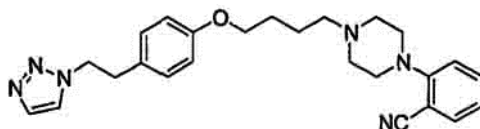
**[0209]** El procedimiento dado en el ejemplo 47 se siguió usando 5-Metil-tetrazol como reactante, en lugar de imidazol, para proporcionar 1-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-{4-[2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etil]-fenoxi}-butil)-piperazina.

**[0210]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.2~7.0 (m, 8H), 5.2 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 6H), 2.7 (m, 4H), 2.3~2.5 (m, 5H), 1.8 (m, 4H)

#### 25 Ejemplo 55

**2-{4-[4-(4-[1,2,3]-triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo**

**[0211]**



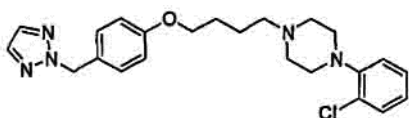
**[0212]** El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2-ciano-fenil)-piperazina y 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 2-{4-[4-(4-[1,2,3]-triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo.

**[0213]**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.9 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.5 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

#### 40 Ejemplo 56

**1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina**

**[0214]**



[0215] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió usando 1-(2-cloro-fenil)-piperazina y 1H-1,2,3-triazol como reactantes, en lugar de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e imidazol, para proporcionar 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

5

[0216]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  7.6 (s, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 6H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 4H)

[0217] El uso terapéutico de los compuestos de la fórmula estructural general (I) y sus sales farmacéuticamente útiles se demuestran mediante las siguientes pruebas.

10

#### **Ejemplo 57: ensayo de inhibición del receptor de serotonina 1A (5-HT1A)**

[0218] El procedimiento para probar la capacidad de los compuestos para inhibir los receptores de serotonina 1A(5-HT1A) usaba Hall. y col., J NeuroChem., 1985, 44, p1685-1696 con una modificación.

15

[0219] Las ratas Sprague-Dawley (SD) se mataron por decapitación y sus cerebros se retiraron rápidamente a 4 °C. El tejido de la corteza se homogeneizó en 30 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) helado usando un ultra-turrax T8 y se centrifugó a 48.000 g durante 20 min. Se desechó el sobrenadante y la pílora se lavó dos veces mediante resuspensión en 20 volúmenes Tris-HCl y centrifugación, se homogeneizó en 20 volúmenes Tris-HCl, y se incubó a 37 °C durante 10 min. Las membranas se recogieron entonces mediante centrifugación y se lavaron dos veces antes de la resuspensión final en 10 volúmenes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4.

20

[0220] Para ensayos de unión, el medio de incubación consistía en 162,5 ug de homogenato de tejido, 0,92 nM de [3H]8-OH-DPAT y vehículo ó 10 uM de 5-HT ó 10 nM de compuestos de la prueba por pocillo. 5-HT y los compuestos de la prueba se disolvieron en agua destilada y el medio de incubación era Tris 50 mM (pH 7,4 a temperatura ambiente). Las placas de ensayo (96 pocillos) se incubaron durante 60 min a 25 °C. La reacción se terminó mediante filtración rápida usando un cosechador Tomtec, a través de un filtro de fibra de vidrio GF/C con 5 veces los lavados del tampón Tris. La radioactividad retenida en los filtros se cuantificó mediante espectroscopía de centelleo (MicroBeta TriLux, Wallac). Las pruebas se triplicaron. El porcentaje de inhibición se calculó según la ecuación mostrada a continuación.

30

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\text{Unión total} - \text{Unión de compuestos}}{\text{Unión específica (total - no específica)}}$$

[0221] La unión total es el valor del grupo tratado con vehículo y la unión específica es los valores que deducen la unión no específica (es decir el valor de ligando no específico, 5-HT).

35

[0222] Los resultados obtenidos probando los compuestos de la invención se dan en la siguiente tabla 1.

40

**Tabla 1**

| Compuesto de la prueba | % de inhibición de 5-HT1a, a 10 nM |
|------------------------|------------------------------------|
| Ejemplo 1              | 83,1                               |
| Ejemplo 2              | 80,3                               |
| Ejemplo 3              | 77,8                               |
| Ejemplo 4              | 75,9                               |
| Ejemplo 5              | 50,7                               |
| Ejemplo 6              | 50,1                               |
| Ejemplo 7              | 78,4                               |
| Ejemplo 8              | 81,6                               |
| Ejemplo 9              | 52,2                               |
| Ejemplo 10             | 71,8                               |
| Ejemplo 11             | 61,8                               |
| Ejemplo 12             | 60,9                               |
| Ejemplo 13             | 50,4                               |

| Ejemplo 14             | 51,1                                            |
|------------------------|-------------------------------------------------|
| Ejemplo 15             | 23,5                                            |
| Ejemplo 16             | 62,5                                            |
| Ejemplo 17             | 56,4                                            |
| Ejemplo 18             | 69,5                                            |
| Ejemplo 19             | 59,6                                            |
| Ejemplo 20             | 68,5                                            |
| Ejemplo 21             | 38,2                                            |
| Ejemplo 22             | 53,4                                            |
| Ejemplo 23             | 17,2                                            |
| Ejemplo 24             | 51,6                                            |
| Ejemplo 25             | 45,2                                            |
| Ejemplo 26             | 47,0                                            |
| Ejemplo 27             | 40,9                                            |
| Ejemplo 28             | 13,5                                            |
| Ejemplo 29             | 45,8                                            |
| Ejemplo 30             | 38,3                                            |
| Ejemplo 31             | 30,3                                            |
| Ejemplo 33             | 53,7                                            |
| Ejemplo 35             | 73,3                                            |
| Ejemplo 36             | 28,1                                            |
| Ejemplo 37             | 24,8                                            |
| Ejemplo 38             | 29,4                                            |
| Ejemplo 39             | 52,9                                            |
| Ejemplo 40             | 45,6                                            |
| Ejemplo 41             | 82,1                                            |
| Ejemplo 42             | 36,2                                            |
| Ejemplo 43             | 95,6                                            |
| Ejemplo 44             | 17,4                                            |
| Ejemplo 45             | 73,8                                            |
| Ejemplo 46             | 64,6                                            |
| Ejemplo 47             | 70,0                                            |
| Ejemplo 48             | 48,0                                            |
| Ejemplo 49             | 45,0                                            |
| Ejemplo 50             | 51,0                                            |
| (continuación)         |                                                 |
| Compuesto de la prueba | % de inhibición de 5-HT <sub>1a</sub> , a 10 nM |
| Ejemplo 51             | 47,0                                            |
| Ejemplo 52             | 62,0                                            |
| Ejemplo 53             | 46,0                                            |
| Ejemplo 54             | 71,0                                            |
| Ejemplo 56             | 24,3                                            |

#### **Ejemplo 58: Prueba de suspensión por la cola en ratones (TST)**

- 5 **[0223]** La Prueba de suspensión por la cola en ratones es el modelo animal conocido para determinar la eficacia antidepresiva de los compuestos comprobando el comportamiento de escape y el tiempo de inmovilidad de los ratones. Los ratones tratados con medicamento antidepresivo muestran un comportamiento de escape de forma continua en comparación con el grupo de control.
- 10 **[0224]** Los ratones fueron tratados principalmente por vía oral con el compuesto de la prueba disuelto en PEG400 al 30 % o sólo con PEG400 al 30 % como control. La cola del ratón se suspende de la barra del equipo de TST y el final de la cola se fija con cinta adhesiva. Se incubó al ratón suspendido durante 2 min para el entrenamiento y la adaptación y después de los siguientes 2 min, se observa el comportamiento de escape y se comprueba el tiempo de inmovilidad durante 4 min. La potente capacidad de los compuestos se determinó como valor de porcentaje de la
- 15 reducción de la movilidad en comparación con el grupo de control como el punto de referencia al 100 %.

[0225] Los resultados obtenidos probando los compuestos de la invención se dan en la siguiente tabla 2:

**Tabla 2**

| Compuesto de la prueba | % de reducción en 1 mg/kg, po |
|------------------------|-------------------------------|
| Ejemplo 5              | 21,2                          |
| Ejemplo 7              | 21,1                          |
| Ejemplo 8              | 19,6                          |
| Ejemplo 11             | 25                            |
| Ejemplo 12             | 12,7                          |
| Ejemplo 18             | 14,7                          |
| Ejemplo 19             | 50,6                          |
| Ejemplo 33             | 26,8                          |
| Ejemplo 39             | 30,4                          |
| Ejemplo 40             | 10,6                          |
| Ejemplo 41             | 14,1                          |
| Ejemplo 48             | 26,2                          |
| Ejemplo 49             | 34,3                          |
| Ejemplo 50             | 46,9                          |
| Ejemplo 51             | 14,7                          |
| Ejemplo 52             | 26,4                          |
| Ejemplo 54             | 31,8                          |
| Estalopram             | 47, en 30 mg/kg, po           |
| Fluoxetina             | 49. en 30 mg/kg, po           |

5

[0226] Este efecto antidepresivo, como ocurre con otros medicamentos antidepresivos, sugirió potenciales para tratar la depresión.

**Ejemplo 59: Prueba de comportamiento contra el escondimiento de esferas en ratones**

10

[0227] El escondimiento de esferas se desarrolló y se validó como un ensayo pre-clínico de actividad ansiolítica potencial (Andrews y Broekkamp (1993). Procedures to Identify Anxiolytic or Anxiogenic agents. In Behavioural Neuroscience, ed. A Sahgal, págs. 37-54. IRL Press, Oxford). La prueba de escondimiento de esferas sitúa un ratón sin tratamiento previo en un entorno novedoso que contiene 25 esferas (dispuestas en la parte superior de una superficie de serrín). Se planteó la hipótesis de que una reducción del número de esferas escondidas por el ratón era un efecto similar al ansiolítico.

15

[0228] Los resultados obtenidos probando los compuestos de la invención se dan en la siguiente tabla 3:

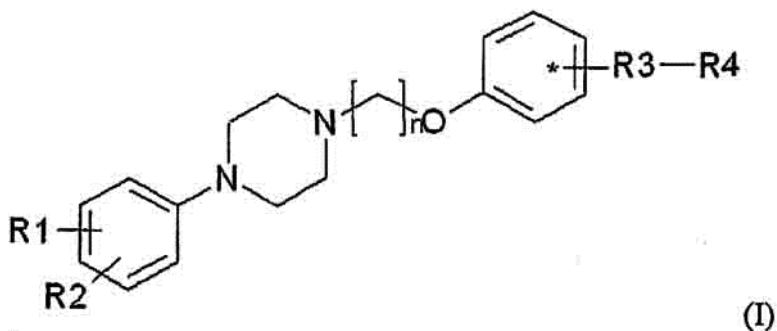
Tabla 3

| Compuesto de la prueba | % de reducción, en 3 mg/kg, ip |
|------------------------|--------------------------------|
| Ejemplo 1              | 28,7                           |
| Ejemplo 2              | 93,3                           |
| Ejemplo 5              | 60,3, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Ejemplo 7              | 61,1, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Ejemplo 11             | 69,0, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Ejemplo 12             | 97,3                           |
| Ejemplo 19             | 50,8, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Ejemplo 20             | 27,0, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Ejemplo 21             | 29,9                           |
| Ejemplo 24             | 62,6                           |
| Ejemplo 28             | 24,6                           |
| Ejemplo 32             | 27,8, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Ejemplo 36             | 25,3                           |
| Ejemplo 47             | 39,3                           |
| Ejemplo 48             | 31,3                           |
| Ejemplo 50             | 96,8, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Ejemplo 51             | 44,4, en 7,5 mg/kg, ip         |
| Buspirona              | 56,0, en 20 mg/kg, ip          |

- 5 **[0229]** Un efecto contra el escondimiento de esferas, como ocurre con otros medicamentos contra la ansiedad, sugirió potenciales para tratar la ansiedad.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piperazina representado por la fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

n es un número entero de 2 a 6;

R1 y R2 son iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo hidróxilo, un halógeno, dióxido de nitrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono;

R3 es un alquileo C1-C2; y

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) una dialquilamina C2-C6,

(b) una amina aromática integrada por 5 a 9 miembros en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

(c) una amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como un constituyente del anillo en la que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno,

(d) un anillo heterocíclico integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como un constituyente del anillo en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno, y

(e) un anillo heteroaromático integrado por 5 a 9 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno como un constituyente del anillo en el que el anillo se sustituye de forma independiente con al menos uno de hidrógeno, un alquilo alifático C1-C6, un alquilo cíclico C3 a C10, un grupo arilo C6-C10 y un halógeno; y

R4 se conecta al grupo R3 a través de un átomo de nitrógeno en el mismo.

2. El compuesto de piperazina de la reivindicación 1, en el que R4 es una dimetilamina, o dietilamina.

3. El compuesto de piperazina de la reivindicación 1, en el que R4 se conecta a R3 a través de un átomo de nitrógeno en un grupo amino de la amina aromática o amina heteroaromática integrada por 5 a 9 miembros.

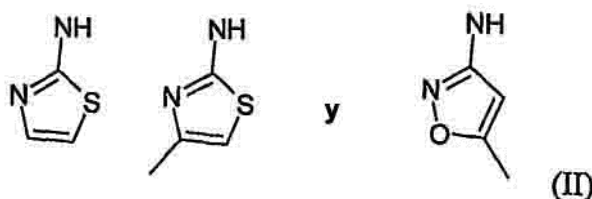
4. El compuesto de piperazina de la reivindicación 3, en el que R4 es una amina aromática integrada por 5 ó 6 miembros sustituida con al menos uno de hidrógeno, un alquilo C1-C6, y un halógeno.

5. El compuesto de piperazina de la reivindicación 4, en el que R4 es una amina aromática integrada por

6 miembros sustituida con hidrógeno.

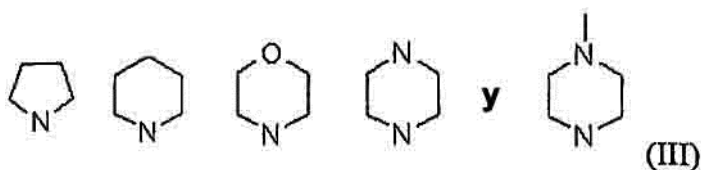
6. El compuesto de piperazina de la reivindicación 3, en el que R4 es una amina heteroaromática integrada por 5 ó 6 miembros sustituida con al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un alquilo C1-C6 y un halógeno, en el que la amina heteroaromática comprende al menos dos heteroátomos como constituyentes del anillo donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S.

7. El compuesto de piperazina de la reivindicación 6, en el que R4 es una amina heteroaromática integrada por 5 miembros que tiene una estructura (II) seleccionada del grupo que consiste en:



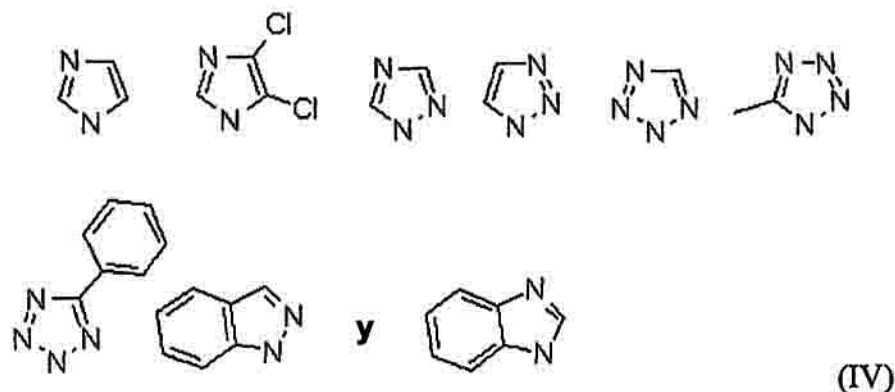
8. El compuesto de piperazina de la reivindicación 1, en el que R4 se conecta a R3 a través de un átomo  
15 de nitrógeno contenido en un anillo como un heteroátomo del anillo heterocíclico o anillo heteroaromático integrado por 5 a 9 miembros.

9. El compuesto de piperazina de la reivindicación 8, en el que R4 es un anillo heterocíclico integrado por 5 ó 6 miembros que tiene una estructura (III) seleccionada del grupo que consiste en:



10. El compuesto de piperazina de la reivindicación 8, en el que R4 es un seleccionado del grupo que consiste en diazol, triazol, tetraazol, benzotriazol, imidazol, pirazol, benzimidazol, e indazol.

11. El compuesto de piperazina de la reivindicación 10, en el que el azol tiene una estructura (IV) seleccionada del grupo que consiste:



30 12. El compuesto de piperazina de la reivindicación 1, en el que R1 y R2 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono.

13. El compuesto de piperazina de la Reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 1-[4-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, clorhidrato de 1-[4-(3-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina-, clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, clorhidrato de 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-benzoimidazol, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(4-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-indazol, 1-(4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-1H-benzotriazol, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-fenil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-fenil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, dimiclorhidrato de (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-fenil-amina, (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-tiazol-2-il-amina, 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-[4-(3-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(3-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, (3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina, 4-(3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina, 1-{4-[4-(4,5-dicloroimidazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina, 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 4-(4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina, (4-{4-[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina, 1-(3-fluoro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-tetrazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2,3-Dicloro-fenil)-4-[4-(4-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi)-butil]-piperazina, (4-{4-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-dimetil-amina, 4-(4-{4-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-morfolina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-clorofenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, (4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina, 1-(2,3-dicloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina, (4-{4-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina, (4-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butoxi}-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amina, 1-{4-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi)-butil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(2-tetrazol-2-il-etil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-metoxi-fenil)-4-[4-(4-(2-tetrazol-1-il-etil)-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-{4-[2-(5-metil-tetrazol-1-il)-etil]-fenoxi)-butil]-piperazina, 1-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-{4-[2-(5-metil-tetrazol-2-il)-etil]-fenoxi)-butil]-piperazina, 2-{4-[4-(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo, y 1-(2-cloro-fenil)-4-[4-(4-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-fenoxi)-butil]-piperazina.

14. Una composición farmacéutica para tratar y prevenir la depresión y la ansiedad que comprende una cantidad efectiva del compuesto de piperazina de las reivindicaciones 1 a 13, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.