



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 707**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04804426 .7**

(96) Fecha de presentación : **30.12.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1720873**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

(54) Título: **Derivados de diaza-espiropiperidina.**

(30) Prioridad: **08.01.2004 EP 04100033**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.05.2011

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Ceccarelli, Simona, Maria;**
Jolidon, Synese;
Pinard, Emmanuel y
Thomas, Andrew, William

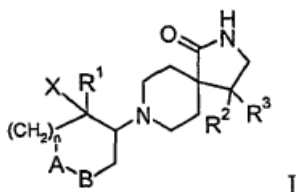
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de diaza-espiropiperidina

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



en donde,

A-B, es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, u $-\text{OCH}_2$;

X, es hidrógeno ó hidroxí;

R¹, es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, ciano, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, alcoxi inferior, $-\text{SO}_2$ -alquilo inferior, o por heteroarilo,

R², es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, ó alcoxi inferior,

R³, es hidroxí ó alquilo inferior;

n, es 0, 1 ó 2;

y a sus sales farmacéuticamente activas.

La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula I, a composiciones farmacéuticas que las contengan, y su a su uso en el tratamiento de los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1), y que éstos tienen una buena selectividad al los inhibidores del transportador de glicina 2 (ClyT-2).

La esquizofrenia, es una devastadora y progresiva enfermedad neurológica, caracterizada por síntomas episódicos progresivos, tales como las delusiones, las alucinaciones, mediante trastornos y psicosis y síntomas negativos persistentes, tales como el efecto de abatimiento, el déficit de atención y la retirada o abandono social, y los deterioros cognitivos (Lewis DA y Lieberman JA, Neuron, 2000, 28:325-33). Durante décadas, la investigación, se ha centralizado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica", la cual ha conducido a intervenciones terapéuticas que involucran el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR., Exp. Opin. Ther. Targets, 2001, 5(4): 507-518; Nakazato A y Okuyama S, et al., 2000, Exp. Opin. Ther. Patents, 10 (1): 75-98). Este método farmacológico de enfocar la cuestión, está dirigida, de escasa forma, a los síntomas cognitivos y negativos, los cuales son los mejores predictores del desenlace o desarrollo funcional (Sharma T., Br. J. Psychiatry, 1999, 174(suppl. 28): 44-5,1).

Un modelo complementario de la esquizofrenia, es el que se propuso a mediados de los años 1960, basado en la acción psicotomimética, provocada por el sistema de glutamato, mediante compuestos tales como la fenciclidina (PCP), y agentes relacionados (cetamina), los cuales son antagonistas no competitivos de receptores NMDA. De una forma interesante, en voluntarios sanos, la acción psicotomimética inducida por PCP, incorpora síntomas positivos y negativos, así como disfunciones cognitivas, pareciéndose así, de este modo, de una forma muy parecida, a la esquizofrenia, en pacientes. (Javitt DC et al., 1999, Biol. Psychiatry, 45: 668-679 y referencias aquí citadas). Adicionalmente, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1, exhiben anormalidades similares a aquéllas observadas en modelos farmacéuticamente inducidos de la esquizofrenia, que soportan un modelo, en el cual, la actividad reducida del receptor NMDA, tiene como resultado un comportamiento similar al de la esquizofrenia (Mohn AR et al., 1999, Cell, 98: 427-236).

La neurotransmisión del glutamato, de una forma particular, la actividad del receptor NMDA, juega un rol interpretativo crítico, en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, tal como los receptores NMDA, parece servir como un interruptor graduado para conseguir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb DO, 1949, The organization of behavior, Wiley, NY; Bliss TV y Collingridge GL, 1993, Nature, 361: 31-39). Ratones transgénicos que sobreexpresaban la subunidad de NMDA NR2B, exhibían una plasticidad sináptica aumentada y una superior capacidad en el aprendizaje y la memoria (Tang JP et al., 1999, Nature: 401- 63-69).

Así, de este modo, si se encuentra implicado un déficit de glutamato en la patofisiología de la esquizofrenia, la transmisión aumentada de glutamato, de una forma particular, vía la activación del receptor de NMDA, predecirá ambos tipos de efectos mejoradores anti-psicóticos y cognitivos.

5 El aminoácido glicina, según se conoce, tiene por lo menos dos importantes funciones, en el CNS (ó SNC). Éste actúa como un aminoácido inhibitorio, enlazando a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, y éste influencia, también, la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato, para la función del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Mientras que, el glutamato se libera de una forma dependiente de la actividad, de los terminales sinápticos, la glicina, se encuentra aparentemente presente en un nivel más constante y parece modular / controlar el receptor, para su respuesta al glutamato.

10 Una de las formas más efectivas de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor, es la consistente en influenciar la re-absorción en las sinapsas. Los transportadores neurotransmisores, retirando los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su tiempo de vida extracelular y, mediante ello, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov RR et al, 2002, Trends en Pharm. Sci., 23(8): 367-373).

15 Los transportadores de glicina, los cuales forman parte de la familia del sodio y del cloruro de los transportadores neurotransmisores, juegan un rol interpretativo importante en la terminación de la acciones glicinérgicas post-sinápticas y el mantenimiento de la baja concentración de glicina extracelular, mediante la re-absorción de glicina hacia el interior de los terminales nerviosos presinápticos, y circundado finos procesos gliales.

20 Se han clonado dos distintos transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) del cerebro de mamíferos, los cuales dan lugar a dos transportadores con ~ 50% de homología de la secuencia de aminoácidos. El Gly-1, presenta cuatro isoformas que surgen de un corte y empalme alternativo y el uso alternativo de promotores (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de estas isoformas en el cerebro de los roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2, presenta, también, cierto grado de heterogeneidad. Se han encontrado dos isoformas de GlyT-2 (2a y 2b), en el cerebro de los roedores. Se conoce que, el GlyT-1, se encuentra localizado en el CNS y en tejidos periféricos, mientras que, el GlyT-2, es específico al CNS. El GlyT, tiene una distribución predominante glial y éste se encuentra no únicamente en áreas que corresponden a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también fuera de éstas en donde se ha postulado que se encuentran involucradas en la modulación de la función del receptor NMDA. (Lopez-Corcua B et al., 2001, Mol. Mem. Biol., 18: 13-20). Así, de este modo, una estrategia para mejorar la actividad del receptor NMDA, es la de elevar la concentración de glicina en el micro entorno medioambiental de los receptores NMDA sinápticos, mediante la inhibición de transportador GlyT-1 (Bergereon R. Et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:15730-15734; Chen L et al., 2003, J. Neurophysiol., 89 (2): 691-703).

30 Los inhibidores del transportador de glicina, son apropiados para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados de enfermedades implicadas, son la psicosis, la esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572), los trastornos psicóticos del humor, tal como el trastorno depresivo mayor grave, los trastornos del humor asociados con los trastornos psiquiátricos, tales como la manía aguda o la depresión asociada con trastornos bipolares y trastornos del humor asociados con la esquizofrenia, (Pralong ET et al., 2002, Prog. Neurobiol., 67: 173-202), trastornos autísticos (Carlsson ML, 1998, J. Neural Transm. 105: 525-535), trastornos cognitivos tales como las demencias, incluyendo la demencia relacionada con la edad y demencia senil del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo al humano, los trastornos del déficit de atención y el dolor (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572).

40 Así, de este modo, el incremento de la activación de los receptores NMDA vía la inhibición de GlyT-1, puede conducir a agentes que tratan psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otros trastornos, en los cuales, se encuentran dañados los procesos cognitivos, tales como los trastornos del déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

45 Los objetos de la presente invención, son los compuestos de la fórmula I, en sí mismos, el uso de los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores NMDA, vía la inhibición del Glyt-1, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en el control o la prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia, y otras enfermedades, en las cuales, los procesos cognitivos, se encuentran dañados, tales como el déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

50 Las indicaciones preferidas, utilizando los compuestos de la presente invención, son la esquizofrenia, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Adicionalmente, además, incluye las mezclas racémicas, la totalidad de sus correspondientes enantiómeros y / o isómeros ópticos.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término “alquilo inferior”, significa un grupo de cadena lineal o ramificada, saturado, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, tert.-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo preferidos, son grupos con 1 – 4 átomos de carbono.

5 El término “halógeno”, significa cloro, yodo, flúor y bromo.

El término “arilo”, significa un radical hidrocarburo aromático cíclico, monovalente, consistente en uno o más anillos condensados, en los cuales, por lo menos un anillo, es aromático en su naturaleza, como por ejemplo, fenilo o naftilo.

10 El término “heteroarilo”, significa un radical hidrocarburo aromático cíclico, que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre ó nitrógeno, como por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isotiazolilo ó isoxazolilo.

15 El término “sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables”, abarca a sales como ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metano-sulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y por el estilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, son aquéllos de la fórmula



en donde,

A-B, es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, u $-\text{OCH}_2$;

X, es hidrógeno ó hidroxilo;

25 R^1 , es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, ciano, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, alcoxi inferior, $-\text{SO}_2$ -alquilo inferior, o por heteroarilo,

R^2 , es fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, ó alcoxi inferior,

R^3 , es hidrógeno;

30 n, es 1;

y sus sales farmacéuticamente activas.

35 Son más preferidos, los compuestos, en donde, n es 1, y A-B es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Los compuestos preferidos de este grupo, son aquéllos, en donde, R^1 y R^2 , son ambos fenilo, opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, halógeno ó CF_3 , como por ejemplo, los siguientes compuestos:

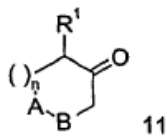
40 cis-rac-4-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona,
 cis-rac-4-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona,
 cis-rac-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-1-espiro[4,5]decan-1-ona,
 cis-rac-4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 cis-rac-4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 8-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona,
 4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 45 4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-(4-fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, ó
 4-(4-fluoro-fenil)-8-trans-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona.

Se prefieren, adicionalmente, aquéllos compuestos en donde, X, es hidrógeno.

50 Los objetos de la presente invención, son adicionalmente compuestos, en donde, n es 1, y A-B, es $-\text{CH}_2-\text{O}-$.

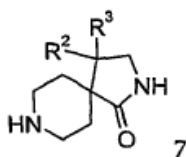
Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante procedimientos como el que se describe abajo, a continuación, el cual comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

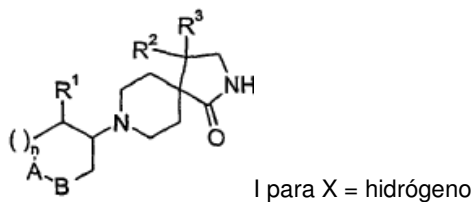


5

con un compuesto de la fórmula



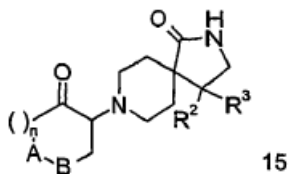
para la obtención de un compuesto de la fórmula



10

en donde, los sustituyentes, son tal y como se definen anteriormente, arriba, ó

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

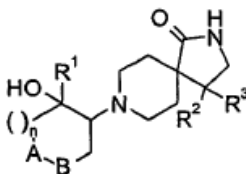


con un compuesto de la fórmula

15



para la obtención de un compuesto de la fórmula



I para X = hidroxilo en donde, los sustituyentes, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, o

c) en caso deseado, separar las formas racémicas obtenidas, en los correspondientes enantiómeros, y

en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse en concordancia con la variante a), b) o c) del procedimiento, y con los esquemas 1, 2 y 3 que se facilitan a continuación.

Se han utilizado las siguientes abreviaciones:

LDA = diisopropilamida de litio

TFA = ácido trifluoroacético

DCM = diclorometano

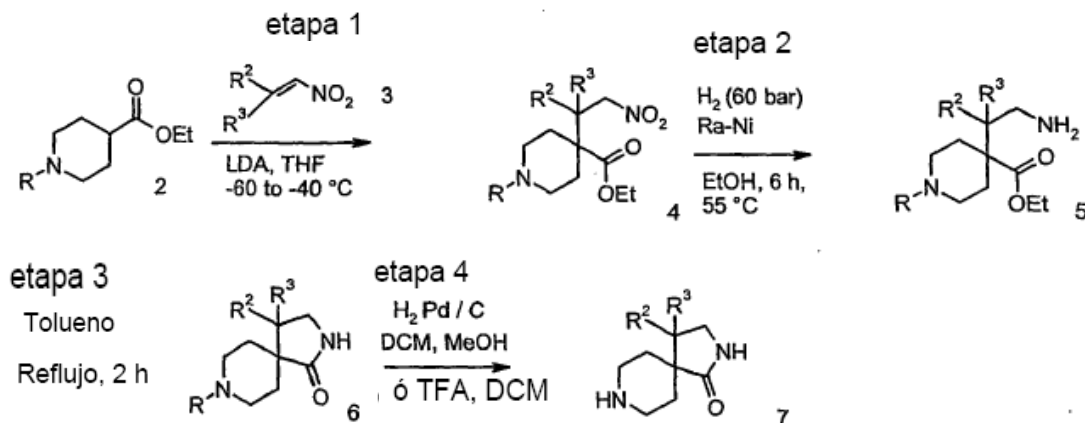
THF tetrahidrofurano

PMHS = polimetilhidroxisilano

DMSO = dimetilsulfóxido

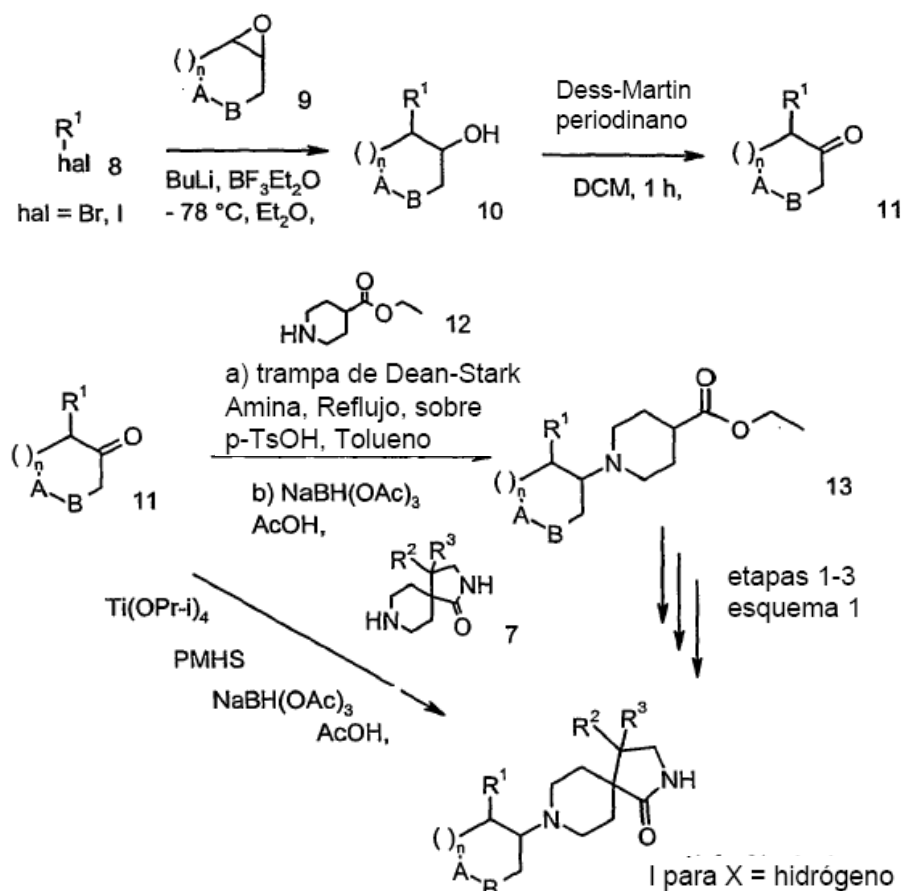
Partiendo de un tratamiento con piperidin-4-alkilcarboxilato 1-protégido 2, con una base apropiada, usualmente, LDA, seguido de un tratamiento con un nitro-alkeno, apropiadamente sustituido, se tiene, como resultado, la formación de nitro-alkeno 4. La reducción del grupo amino, facilitada por Ni-Raney e hidrógeno, de una forma usual, a una presión de 60 bar, y a una temperatura de 55 °C, en EtOH, como disolvente, se tiene como resultado la formación de 5. A continuación, la ciclización, mediante el calentamiento en tolueno, bajo la acción de reflujo, proporciona la amida 6. La eliminación del grupo protector, bajo condiciones estándar (tratamiento con TFA, en DCM, para R = Boc), ó hidrogenólisis con Pd/C en DCM, MeOH, para R = Bn), proporciona las diazoespíropiperidinas 7 (Esquema 1).

Esquema 1



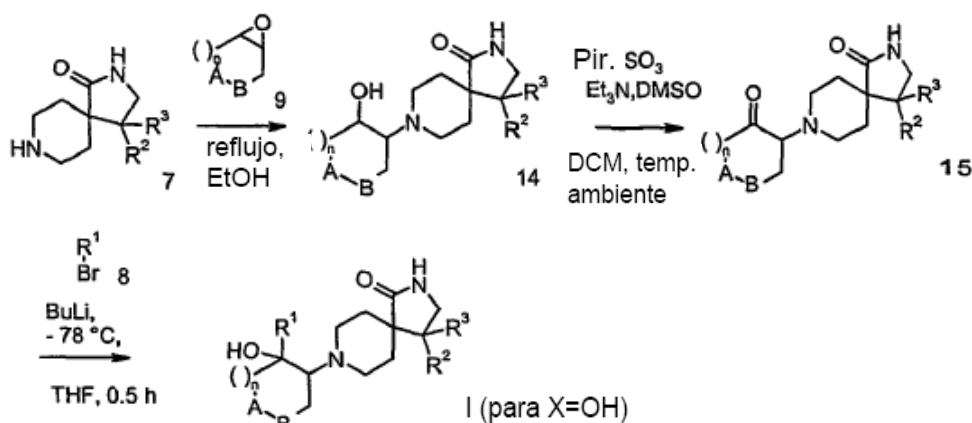
La reacción adicional de los compuestos de la fórmula 7, con los correspondientes compuestos de la fórmula 11 (los cuales pueden prepararse mediante la reacción de haluros de arilo de la fórmula 8, con BuLi, y la reacción subsiguiente con un epóxido de la fórmula 9, para proporcionar los alcoholes de la fórmula 10, los cuales se oxidan a las correspondientes cetonas de la fórmula 11, con Dess-Martin periodinano), en presencia de $\text{Ti}(\text{OPr-i})_4$ y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, para proporcionar los compuestos de la fórmula I (Esquema 2). De una forma alternativa, la reacción de los compuestos de las fórmulas 7 y 11, en presencia de $\text{Ti}(\text{OPr-i})_4$ y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (con la presencia de PMHS, o sin ella), proporciona, también, los productos de la fórmula I. Una estrategia alternativa, es aquella en donde, la aminación reductora global de las cetonas de la fórmula 11, con compuestos de la fórmula 12, en una trampa de Dean-Stark, proporciona una enamina intermediaria, la cual puede reducirse, en situ, al compuesto de la fórmula 13. Siguiendo las etapas 1-3, de la forma que se describe en el esquema 1, se proporcionan los compuestos de la fórmula I.

Esquema 2



Los compuestos de la fórmula I, para X = OH, se preparan mediante la reacción de compuestos de la fórmula 7, con óxidos de la fórmula 9, en etanol en reflujo. El β-aminoalcohol resultante de la fórmula 14, puede entonces oxidarse a la cetona, de una forma preferible, con un compuesto de piridina- SO_3 , en presencia de trietilamina y DMSO, para proporcionar los compuestos de la fórmula 15, los cuales se tratan, a continuación, con reactivos de aril-litio (formados mediante intercambio halógeno-metal), para proporcionar el acceso a los productos deseados de la fórmula I (Esquema 3).

Esquema 3



5 Todos los compuestos de las fórmulas 1, 4, 5, 6, 7, 11, 10, 13, 14, 15, se forman, de una forma usual, durante la secuencia de reacciones, en una mezcla igual de enantiómeros (R,R,S), (S,S,R), (R,R,R) y (S,S,S) (formas racémicas), siguiendo los procedimientos descritos abajo, a continuación. Éstos pueden separarse en enantiómeros no racémicos, mediante HPLC preparativa, utilizando una columna del tipo "Chiralpak" OD ó AD (50 x 50 cm), a la temperatura ambiente, mediante la utilización de una fase móvil de etanol : heptano, con detección UV, a 220 nM. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de la fórmula I, pueden convertirse en las correspondientes bases libres, mediante tratamiento con por lo meno un equivalente estequiométrico, de una base apropiada, tal como el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, el amoníaco, y por el estilo.

10 Los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables, poseen una valiosas propiedades farmacológicas. De una forma específica, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (Gly-1).

Los compuestos, se investigaron, en concordancia con el test de ensayo que se proporciona abajo, a continuación.

Soluciones y materiales

15 Medio DMEM completo: Mezcla de nutrientes F—12 (Gibco Life-technologies), suero bovino fetal (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Penicilina/Estreptomicina 1% (Gibco life technologies), Higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampón de absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM Hepes-Tris, pH 7,4, 1 mM CaCl₂, 2,5 mM KCl, 2,5 mM MgSO₄, 10 mM (+) D-glucosa.

Células Flp-in™-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07), transfectadas, de una forma estable, con GlyT1b cDNA.

20 Ensayo de inhibición de absorción de glicina mGlyT-1b)

En el día 1, se procedió a colocar en placas de cultivo, de 96 hoyos, células de mamíferos (Flp-in™-CHO), transfectadas con mGlyT-1b cDNA, a una densidad de 40,000 células / pozo, en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, el medio, se procedió a aspirar el medio y, las células se lavaron dos veces con tampón de absorción (UB). Las células, se incubaron, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 22 °C, con sendos (i) sin competidor potencial, (ii) glicina no radioactiva 10 mM, (iii), un concentración de un inhibidor potencial. Se utilizó una gama de concentraciones del inhibidor, para generar datos para calcular la concertación de inhibidor, dando como resultado un porcentaje del 50% del efecto (por ejemplo, IC₅₀, la concentración del competidor que inhibía la absorción de glicina de un 50%). Se procedió entonces a añadir, inmediatamente, una solución que contenía [³H]-glicina. 60 nM (11-16 Ci/mmol) y 25 mM de glicina no radioactiva. Las placas, se incubaron, con una cuidadosa agitación y, la reacción, se paró mediante aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Las células se lisaron con líquido de centelleo, se agitaron durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y se procedió al recuento de la radioactividad en las células, utilizando un contador de centelleo.

La actividad como inhibidor del transportador de glicina I (Gly-T-1), es dependiente de su forma racémica o enantiomérica.

35 Los compuestos preferidos, muestran un valor de IC₅₀ (nM) al GlyT-1 < 100.

Ejemplo N°	IC ₅₀ (nM) de algunos elastómeros
1	61
2	105
6	48
7	36,43
10	91
11	70
15	95,77
16	69
17	73
29	91

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, pueden utilizarse como medicamentos, como por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración, no obstante, puede también efectuarse rectalmente, como por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de la fórmula I, pueden procesarse con portadores o soportes orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de éste, talco, ácidos esteáricos o sus sales, y por el estilo, por ejemplo, como tales portadores o soportes, para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-líquidos y líquidos, y por el estilo. En dependencia de la naturaleza de la sustancia activa, usualmente, no se requieren portadores o soportes, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes apropiados, para la producción de soluciones y jarabes, son, por ejemplo, agua, polioles glicerol, aceite vegetal y por el estilo. Los portadores apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos, y por el estilo.

Las preparaciones farmacéuticas, pueden también contener, adicionalmente, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstos pueden también contener, todavía, otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I, ó una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, y un portador o soporte terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente invención, tal y como también lo es, un procedimiento para su producción, el cual comprende, el poner en contacto uno o más compuestos de la fórmula I y / o sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, una o más sustancias, terapéuticamente valiosas, en una administración galénica, conjuntamente con uno o más portadores o soportes inertes, terapéuticamente aceptables.

Las indicaciones mayormente preferidas, en concordancia con la presente invención, son aquéllas, las cuales incluyen trastornos del sistema nervioso central, como por ejemplo, el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta debe ajustarse a los requerimientos individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación, para los adultos, puede variar dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg, por día, de un compuesto de la fórmula general I, ó de la correspondiente cantidad de una sal de éste, farmacéuticamente aceptable. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosis individual, o en dosis divididas y, adicionalmente, el límite superior, puede también excederse, cuando se considere que sea indicado.

Los ejemplos que se facilitan a continuaciones, ilustran la presente invención, sin limitarla. Todas las temperaturas, se facilitan en grados Celsius.

Preparación de los bloques de construcción 11

rac-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexanona

rac-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexanol

a) A una solución de 1-bromo-4-fluorobenceno (12,5 ml, 114 mmol) en éter dietílico (250 ml) a una temperatura de -78 °C, se le añadió BuLi (1,6 M, 68 ml, 109 mmol) bajo atmósfera de argón. Después de un transcurso de tiempo de 5 minutos, a esta temperatura, se le añadió óxido de ciclohexeno (11,0 ml, 109 mmol) seguido de la adición de etearato dietílico de trifluoruro bórico (13,8 ml, 109 mmol), mediante lo cual, la temperatura, aumentó a un valor de aproximadamente -50 °C. Después de un transcurso de tiempo de 4 horas a esta temperatura, la reacción, se extinguió, mediante la adición de cloruro amónico (saturado, 200 ml) y se diluyó con agua (50 ml). El producto, se extrajo, a continuación, con éter dietílico (3 x 100 ml) y, los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre sulfato sódico. El filtrado y la evaporación, proporcionaron el compuesto del epígrafe (11,9 g, 56 %) como cristales de color blanco, después de la trituración en hexano. MS : m/e =194,1 (M).

rac-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexanona

- bi) A una solución de rac-2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (3,8 g, 20 mmol) en DCM (320 ml) se le añadió Dess-Martin periodinano [1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona] (10 g, 24 mmol) a la temperatura ambiente y, después de un transcurso de tiempo de 2 horas, la mezcla de reacción, se lavó con hidrógenocarbonato sódico (10 %, 150 ml). La fase orgánica, se separó, a continuación, y se lavó con tiosulfito sódico (10 %, 150 ml) y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se evaporó. La purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo : hexano (1 : 4) proporcionó el compuesto del epígrafe (3,4 g, 89 %), como cristales de color blanco. MS : m/e = 192,1 (M).

rac-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexanona

- bii) De una forma alternativa, a una solución de rac-2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol (7,5 g, 39 mmol) en DMSO seco (67 ml) se le añadió trietilamina (27 ml, 190 mmol), bajo atmósfera de argón y la mezcla resultante, se enfrió a una temperatura de 0 °C y, se procedió a añadir una solución de un complejo de trióxido de azufre – piridina (18,4 g, 116 mmol), en DMSO seco (98 ml), mediante procedimiento de goteo, en un transcurso de tiempo de 15 minutos. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, la mezcla, se diluyó con agua (200 ml) y el producto, se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados, se secaron, a combinación, sobre sulfato sódico, seguido de filtración y evaporación. La purificación mediante filtrado, a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: hexano (1 : 4) proporcionó el compuesto del epígrafe (7,1 g, 95 %) como cristales de color blanco. MS : m/e = 192,1 (M).

rac-2-*p*-Tolil-ciclohexanona

rac-2-*p*-Tolil-ciclohexanol

- a) A una solución de bromuro de *p*-tolilo (17,1 g, 100 mmol) en THF seco (100 ml), se le añadió magnesio (2,43 g, 100 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante, se enfrió, a una temperatura de -20 °C y, a ésta, se le añadió un complejo de CuBr-sulfuro de dimetilo (2,0 g, 10 mmol), y la mezcla, y la mezcla, se agitó, a una temperatura de -20 °C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. A continuación, se procedió a añadir, mediante procedimiento de goteo, una solución de óxido de ciclohexano (10 ml, 100 mmol) en THF seco (10 ml) y, la reacción, se calentó, a una temperatura de 0 °C, en cuyo punto, se inició una reacción exotérmica. Mediante un baño de aceite, la temperatura, pudo mantenerse a un nivel por debajo de los 25 °C. Se procedió, a continuación, a agitar la mezcla, a una temperatura de 0 - 5 °C, durante un transcurso de tiempo adicional de 2 horas y, a continuación, ésta se extinguió, con una solución de cloruro amónico saturada, (30 ml) y, el producto, se extrajo con éter tert.-butilmetílico. Los extractos orgánicos combinados, se lavaron, a continuación, con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La recristalización en hexano, proporcionó el compuesto del epígrafe (9,9 g, 52%), como cristales de color blanco. MS : m/e = 190,1 (M).

rac-2-*p*-Tolil-ciclohexanona

- b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-*p*-tolil-ciclohexanol (4,86 g, 26 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (4,68 g, 97%) el cual se obtuvo como cristales de color blanco. MS : m/e = 188,1 (M).

rac-2-(4-Trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

rac-2-(4-Trifluorometil-fenil)-ciclohexanol

- a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa a, el 4-bromo-benzotrifluoruro (10,0 g, 44 mmol) se convirtió en el compuesto del epígrafe (5,64 g, 52 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 244,1 (M).

rac-2-(4-Trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexanol (5,5 g, 23 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (5,26 g, 96 %) el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 242,1 (M).

- rac-2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ciclohexanona

rac-2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ciclohexanol

a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa a, el 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (10,3 g, 43 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (6,7 g, 60%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS: m/e = 260,1 (M).

rac-2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ciclohexanona

- 5 b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexanol (6,6 g, 25 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (5,36 g, 82 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 258,2 (M).

rac-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclohexanona

rac-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclohexanol

- 10 a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa a, el 1-bromo-3-fluorobenceno (10,0 g, 57 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (5,1 g, 46%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 194,1 (M).

rac-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclohexanona

- 15 Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa, bi, el rac-2-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanol (5,0 g, 26 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (3,9 g, 80 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 192,1 (M).

rac-2-(3-Trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

rac-2-(3-Trifluorometil-fenil)-ciclohexanol

- 20 a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11. etapa a, el benzotrifluoruro de 3-bromo (10,0 g, 44 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (4,87 g, 45 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 244,1 (M).

b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-(3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanol (4,7 g, 19 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (4,34 g, 93%), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. MS : m/e = 242,1 (M).

- 25 rac-2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-ciclohexanona

rac-2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-ciclohexanol

a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa a, el 4-bromo-2-fluorotolueno (10,0 g, 53 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (6,33 g, 58 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 208,3 (M).

- 30 rac-2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-ciclohexanona

b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-ciclohexanol (6,2 g, 30 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (5,53 g, 91%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 206,1 (M).

rac-2-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

- 35 rac-2-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanol

a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa a, el 4-metil-3-(trifluorometil)bromobenceno (4,2 g, 18 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (1,95 g, 43 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 258,2 (M).

rac-2-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-ciclohexanol (1,91 g, 7 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (1,8 g, 95 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 256,1 (M).

rac-2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanona

5 rac-2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanol

a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa a, el 5-bromo-2-fluorotolueno (10,0 g, 53 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (5,47 g, 50 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 208,2 (M).

rac-2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanona

10 b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanol (5,4 g, 26 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (14,7 g, 88 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. MS : m/e = 206,1 (M).

rac-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

rac-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanol

15 a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa a, el 5-bromo-2-clorobenzotrifluoruro (8,32 g, 30 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (4,4 g, 52 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 278,1 (M).

rac-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona

20 b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11, etapa bi, el rac-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ciclohexanol (4,3 g, 15 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (4,13 g, 97%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 276,1 (M).

Preparación de los bloques de construcción 7

rac-4-Fenil-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

Éster etílico del ácido rac-1-bencil-4-(2-nitro-1-fenil-etil)-piperidin-4-carboxílico

25 a) Se procedió a preparar una solución de LDA (14 mmol), tratando diisopropilamina (1,37 g, 14 mmol) con BuLi (1,6 M, 8,5 ml, 14 mmol), a una temperatura de -78 °C, en THF seco (10 ml), bajo atmósfera de argón, y dejando que ésta se calentara, hasta una temperatura de -20 °C. Esta solución, se enfrió, a continuación, a una temperatura de -60 °C, se añadió a una solución de carboxilato de 1-bencil-piperidin-4-etilo (3,05 g, 12 mmol) en THF (8 ml) a una temperatura de -60 °C, y se dejó que se calentara, hasta una temperatura de -40 °C, en un transcurso de tiempo de 1
30 horas, después de lo cual, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de *trans*-beta-nitroestireno (1,93 g, 13 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción, se dejó que se calentara, a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 1 hora, y a continuación, se extinguió mediante cloruro amónico (saturado, 40 ml) y el producto, se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se procedió, a continuación, a lavar los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron. La purificación mediante
35 cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH (9 : 1) proporcionó el compuesto del epígrafe (4,1 g, 84 %), como una goma de color amarillo claro. MS: m/e = 397,4 (M+H).

Éster etílico del ácido rac-4-(2-amino-1-fenil-etil)-1-bencil-piperidin-4-carboxílico

40 b) Se procedió a hidrogenar una solución de éster etílico del ácido rac-1-bencil-4-(2-nitro-1-fenil-etil)-piperidin-4-carboxílico (3,18 g, 8 mmol) en EtOH seco (240 ml), en presencia de Ra-Ni (3 g), a una presión de 60 bar, a una temperatura de 55 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de proceder al enfriado y a la descompresión del recipiente de reacción, la mezcla, se filtró sobre celite y, el filtrado, se evaporó, para dejar el compuesto del epígrafe (2,9 g, 99 %), como un aceite de aspecto claro. MS : m/e = 367,4 (M+H).

rac-8-Bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

c) Se procedió a calentar una solución de éster etílico del ácido rac-4-(2-amino-1-fenil-etil)-1-bencil-piperidin-4-carboxílico (2,9 g, 8 mmol) en tolueno (30 ml), bajo la acción de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, y de la evaporación, la mezcla, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH : NH₄OH (95 : 4,5 : 0,5) para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,47 g, 58 %), como un sólido de color blanco. MS : m/e = 321,4 (M+H).

rac-4- Fenil-2,8-diaza-espiro[4,5] decan-1-ona

d) Se procedió a hidrogenar una suspensión de rac-8-bencil-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (28,8 g, 90 mmol), en MeOH : DCM (4:1, 500 ml), en presencia de Pd (10% sobre C, 14 g, 132 mmol), a una presión de 2 bar, durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a la temperatura ambiente. Después de la evaporación sobre celite, la mezcla de reacción, se evaporó y, el residuo, se disolvió en NaOH (2 N, 200 ml). El producto, se extrajo con DCM (3 x 150 ml) y Los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre sulfato sódico. El filtrado y la evaporación, proporcionó el compuesto del epígrafe (13,1 g, 63 %), como un sólido de color blanco, después de la trituración en éter dietílico. MS: m/e = 231,4 (M+H).

Esquema 1, Etapa 1: Derivado de F, procedente del grupo protector BoC

rac-4-(4-Fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

Éster 4-etílico del éster 1-tert.-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico

a) A una solución de etil isonipecotato de etilo (20 g, 127 mmol) en dioxano : agua (1:1,120 ml), se le añadió trietilamina (12,87 g, 127 mmol), a una temperatura de 0 °C, seguido de dicarbonato de di-tert.-butilo (35,2 g, 161 mmol) y, la mezcla resultante, se mantuvo a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, el producto, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y, los extractos orgánicos combinados, se lavaron con HCl (1 N, 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante destilación en un aparato del tipo "Kugelrohr", proporcionó el compuesto del epígrafe (29,0 g, 89 %), como un líquido incoloro, con un punto de ebullición de 140 °C, a 0,13 mbar. MS : m/e = 275,2 (M+NH₄).

Éster 4-metílico del éster 1-tert.-butílico del ácido rac-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitro-etil]-piperidin-1,4-dicarboxílico

b) Se procedió a preparar una solución de LDA, tratando diisopropilamina (6,98 g, 69 mmol) con BuLi (1,6 M, 41,3 ml, 66 mmol) a una temperatura de -78 °C, en THF seco (45 ml), bajo atmósfera de argón y ésta se dejó calentar, hasta una temperatura de -20 °C. Se procedió, a continuación, a enfriar esta solución, a una temperatura de -60 °C, ésta se añadió a una solución de éster 4-etílico del éster 1-tert.-butílico del ácido 4-piperidin-1,4-dicarboxílico (15,44 g, 60 mmol) en THF (45 ml) a una temperatura de -60 °C y se dejó que calentara hasta una temperatura de -40 °C, en un transcurso de tiempo de 1 hora, después de lo cual, se añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 4-fluoro-*trans*-beta-nitroestireno (10,02 g, 60 mmol) en THF seco (40 ml). La mezcla de reacción, se dejó que se calentara, a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, se extinguió mediante cloruro amónico (saturado, 250 ml) y, el producto, se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados, se lavaron a continuación con salmuera, éstos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (26,7 g, 99 %). como una goma de color amarillo claro. MS : m/e = 442,4 (M+NH₄).

Éster etílico del ácido rac-4-(2-amino-1-fenil-etil)-1-tert.-butil-piperidin-1,4-dicarboxílico

c) Se procedió a hidrogenar una solución de éster 4-etílico del éster 1-tert.-butílico del ácido rac-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitro-etil]-piperidin-1,4-dicarboxílico (26,6 g, 60 mmol) en EtOH seco (600 ml), en presencia de Ra-Ni (25 g), a una presión de 50 bar, a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Después del enfriado y de la descompresión del recipiente de reacción, la mezcla, la mezcla, se filtró sobre celite y, el filtrado, se evaporó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (23,4 g, 99 %), as como un aceite de aspecto claro, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Éster tert.-butílico del ácido rac-4-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

d) Se procedió a calentar, bajo la acción de reflujo, una solución de éster etílico del ácido 4-(2-amino-1-fenil-etil)-1-tert.-butil-piperidin-1,4-dicarboxílico (23,4 g, 60 mmol) en tolueno (200 ml), durante un transcurso de tiempo de 18 horas. Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la evaporación, proporcionó el compuesto del epígrafe (17,17 g, 83%), como un sólido de color blanco, después de la trituración en pentano. MS : m/e = 349,3 (M+H).

rac-4-(4-Fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- e) Se procedió a agitar, de una forma vigorosa, una solución de éster tert.-butilico del ácido 4-(4-fluoro-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (46,0 g, 132 mmol) en DCM (260 ml), que contenía TFA (150 ml, 1,32 mol), a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Se procedió, a continuación, a verter la mezcla en NaOH (3 N, 200 ml) y, el producto, se extrajo con DCM (3 x 100 ml). A continuación, se procedió a lavar los extractos orgánicos combinados con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y a continuación, éstos se secaron sobre sulfato sódico. El filtrado y la evaporación, proporcionaron el compuesto del epígrafe (22,14 g, 68 %), como un sólido de color blanco, después de la trituración en acetato de etilo. MS : m/e = 249,2 (M+H).

Ejemplo 1

cis-rac-4-Fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]-decan-1-ona

10 Éster etílico del ácido cis-rac-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico

- a) Se procedió a calentar una solución de isonipeotato de etilo (3,7 g, 24 mmol), 2-fenilciclohexanona (5,0 g, 29 mmol) en tolueno (50 ml) que contenía ácido para-toluenesulfónico (446 mg, 2 mmol), bajo la acción de reflujo, en una trampa de Dean-Stark, durante un transcurso de tiempo de 13 horas. Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla, se evaporó, para proporcionar aproximadamente 15 ml de solución y, a continuación, se diluyó con 1,2-dicloroetano (120 ml) y, después, se procedió a añadir ácido acético (0,95 ml), seguido de la adición, en forma de porciones, de triacetoxiborhidrato sódico (7,3 g, 33 mmol). Después de un transcurso de tiempo de 3,5 horas, la mezcla, se extinguió, mediante NaOH (3 N, 50 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se separó la fase orgánica. Se procedió, a continuación, a secar la fase orgánica y, ésta, se evaporó, para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía de en gel de sílice, eluyendo con heptano: acetato de etilo (9:1) a (4:1) a (3 : 2), para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro (5,5 g, 75 %). MS: m/e = 316,2 (M+H).

Éster etílico del ácido cis-rac 4-(2-nitro-1-fenil-etil)-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico

- b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 7 etapa a, el éster etílico del ácido 1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (1,0 g, 3 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (1,1 g, 73 %), el cual se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino. MS: m/e = 465,4 (M+H).

cis-rac-4-Fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]- decan-1-ona

- c) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 7 etapa b, el éster etílico del ácido 4-(2-nitro-1-fenil-etil)-1-(2-fenilciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (1,0 g, 2 mmol), se convirtió en el compuesto amino (810 mg, 87 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro y se usó directamente en la siguiente etapa. MS : m/e = 435,4 (M+H).

d) Tal y como se ha descrito para el ejemplo del bloque de construcción 7 etapa c, el compuesto amino (810 mg, 2 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (607 mg, 93%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 389,4 (M+H).

Ejemplo 2

35 Cis-rac-4-Fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

- Se procedió a agitar una mezcla de rac-2-p-tolil-ciclohexanona (410 mg, 2 mmol), rac-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (502 mg, 2 mmol) e isopropóxido de titanio(IV)(810 µl, 3 mmol), a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, la mezcla, se diluyó con THF (5 ml) y, después, se procedió a añadir una solución de polimetilhidroxisiloxano (261 mg, 4 mmol) en THF (5 ml) y, la solución resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A esta solución, se le añadió Na(CN)BH₃ (245 mg) y, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, se procedió a añadir NaOH (3M, 10 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El precipitado resultante, se filtró, a continuación, sobre celite y, el filtrado, se lavó con salmuera, se secó, y se evaporó, para dejar una espuma de aspecto amarillo claro. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH : NH₄OH (25%) (98 : 2 : 0,1 a 95 : 4,5 : 0,5) proporcionó el compuesto del epígrafe (250 mg, 29 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 403,6 (M+H).

Ejemplo 3

cis-rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Éster etílico del ácido cis-rac-1-(2-*p*-Tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico

a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1a, la rac-2-*p*-tolil-ciclohexanona (4,2 g, 22 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (3,7 g, 48 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. MS : m/e = 330,4 (M+H).

5 Éster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitro-etil]-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico

b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido cis-rac-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (700 mg, 2 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (880 mg, 83 %), el cual se obtuvo como una goma de color amarillo. MS : m/e = 497,3 (M+H).

cis-rac 4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

10 c) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitro-etil]-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (880 mg, 2 mmol), se convirtió en el compuesto amina (670 mg, 81 %), el cual se obtuvo como una goma de color amarillo, y se usó directamente en la etapa siguiente. MS : m/e = 467,3 (M+H).

15 d) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1d, el compuesto amina (665 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (130 mg, 22 %), el cual se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. MS : m/e = 421,2 (M+H).

Ejemplo 4cis-rac-4-(3,4-Dicloro-fenil)-8-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-onaÉster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-nitro-etil]-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico

20 a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido rac-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (700 mg, 2 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (772 mg, 66 %), el cual se obtuvo como un sólido de color amarillo. MS : m/e = 547,2 (M).

b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-nitro-etil]-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (772 mg, mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (43 mg, 6%), el cual se obtuvo como una goma de color amarillo. MS : m/e = 471,3 (M).

25 **Ejemplo 5**cis-rac-4-(4-Metoxi-fenil)-8-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-onaÉster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2-nitro-etil]-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico

30 a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido rac-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (700 mg, 2 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (620 mg, 57%), el cual se obtuvo como una goma de color amarillo. MS : m/e=509,4 (M+H).

cis-rac-4-(4-Metoxi-fenil)-8-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2-nitro-etil]-1-(2-*p*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-carboxílico (620 mg, mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (410 mg, 70 %), el cual se obtuvo como una goma de color amarillo. MS : m/e = 433,5 (M+H).

35 **Ejemplo 6**cis-rac-8-[2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

40 Tal y como se ha descrito para el ejemplo 2, la rac-2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanona (417 mg, 2 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (150 mg, 17 %), (utilizando 4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, en lugar de 4-(4-fluoro-fenil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 407,5 (M+H).

De una forma alternativa

cis-rac-8-[2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-(2-nitro-1-fenil-etil)-piperidin-4-carboxílico

- 5 a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico (800 mg, 2,4 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (677 mg, 59 %), el cual se obtuvo como una goma de color amarillo claro. MS : m/e = 483,3 (M).

cis-rac-8-[2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5] decan-1-ona

- 10 b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido 1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-(2-nitro-1-feniletíl)-piperidin-4-carboxílico (627 mg, 1,3 mmol), se convirtió en el compuesto amino (497 mg, 85 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, y se usó directamente en la etapa siguiente. MS : m/e = 453,6 (M).

c) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1d, el compuesto amino (497 mg, 1,1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (197 mg, 44%), el cual se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino. MS: m/e = 407,3 (M+H).

Ejemplo 7

- 15 cis-rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

Éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico

a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1a, la rac-2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanona (7,0 g, 36 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (4,5 g, 38 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. MS: m/e = 334,3 (M+H).

- 20 Éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitro-etil]-piperidin-4-carboxílico

b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico (1,0 g, 3 mmol) (utilizando 4-fluoro-*trans*-beta-nitroestireno, en lugar de *trans*-beta-nitroestireno) se convirtió en el compuesto del epígrafe (1,2 g, 77 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 501,4 (M+H).

- 25 cis-rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5] decan-1-ona

c) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitroetil]-piperidin-4-carboxílico (1,1 g, 2 mmol), se convirtió en el compuesto amino (1,0 g, 99 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, y se usó directamente en la etapa siguiente. MS : m/e = 471,3 (M+H).

- 30 d) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1d, el compuesto amino (1,05 g, 2 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (670 mg, 71 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 425,2 (M+H).

cis-rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

- 35 e) De una forma alternativa, una mezcla de rac-2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanona (775 mg, 3 mmol), rac-4-(4-fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (500 mg, 3 mmol) e isopropóxido de titanio(IV) (887 µl, 3 mmol), se agitó, a una temperatura de 60 °C, durante el transcurso de toda la noche. Se procedió, a continuación, a enfriar la solución resultante, a la temperatura ambiente, y se añadió Na(CN)BH₃ (245 mg, 4 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 50 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, se añadió NaOH (6M, 15 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió, a continuación, a filtrar la mezcla resultante, sobre celite y, el filtrado, se lavó con salmuera, se secó, y se evaporó, para dejar una espuma de aspecto
40 amarillo claro. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH : NH₄OH (25 %) (98: 2 : 0,1 a 95 : 4,5 : 0,5) proporcionó el compuesto del epígrafe (212 mg, 20%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 425,2 (M+H).

cis-rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

f) De una forma alternativa, tal y como se ha descrito para el ejemplo 2, la rac-2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanona (500 mg, 3 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (219 mg, 20 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 425,2 (M+H).

Ejemplo 8

5 cis-rac-4-(3,4-Dicloro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

Éster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-nitro-etil]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico

10 a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico (800 mg, 2,4 mmol) (utilizando 3,4-dicloro-omega-nitroestireno en lugar de *trans*-beta-nitroestireno), se convirtió en el compuesto del epígrafe (779 mg, 59%), el cual se obtuvo as una espuma de aspecto amarillo claro. MS : m/e = 551,3 (M).

cis-rac-4-(3,4-Dicloro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-2-nitro-etil]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico (729 mg, 1,3 mmol), se convirtió en el compuesto amino (646 mg, 93 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro y se usó directamente en la etapa siguiente.

15 c) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1d, el compuesto amino (646 mg, 1,2 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (270 mg, 46 %), el cual se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino. MS : m/e = 475,2 (M).

Ejemplo 9

cis-rac-8-[2-(4-Fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-(4-metoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona

Éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2-nitro-etil]-piperidin-4-carboxílico

20 a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico (800 mg, 2,4 mmol) (utilizando 4-metoxi-beta-nitroestireno, en lugar de *trans*-beta-nitroestireno), se convirtió en el compuesto del epígrafe (642 mg, 52 %), el cual se obtuvo as una espuma de aspecto amarillo claro. MS : m/e = 513,4 (M+H).

cis-rac-4-(3,4-Dicloro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

25 b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-[1-(4-metoxi-fenil)-2-nitroetil]-piperidin-4-carboxílico (601 mg, 1,2 mmol), se convirtió en el compuesto amino (523 mg, 92 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, y se usó directamente en la etapa siguiente. MS : m/e = 483,5 (M+H).

30 c) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1d, el compuesto amino (523 mg, 1,1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (216 mg, 46 %), el cual se obtuvo como una espuma de color blanco. MS: m/e = 437,3 (M+H).

Ejemplo 10

cis-rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

Éster etílico del ácido cis-rac-1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico

35 a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1a, la rac-2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexanona (5,0 g, 21 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (2,7 g, 34 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. MS: m/e = 384,2 (M+H).

Éster etílico del ácido cis-rac-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitro-etil]-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexil]piperidin-4-carboxílico

40 b) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1b, el éster etílico del ácido 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico (1,0 g, 3 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (610 mg, 43 %), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. MS : m/e = 551,3 (M+H).

cis-rac-4-[4-Fluoro-fenil]-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

c) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1c, el éster etílico del ácido 4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-nitro-etil]-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-carboxílico (610 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto amina (345 mg, 60%), el cual se obtuvo como un aceite de color amarillo claro y se usó directamente en la etapa siguiente. MS : m/e = 521,4 (M+H).

d) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 1d, el compuesto amina (345 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (268 mg, 85%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 475,4 (M+H).

Preparación de los bloques de construcción 15

rac-8-(2-Oxo-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona10 rac-8-(2-Hidroxi-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

a) Una suspensión de rac-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (13,10 g, 56,9 mmol) y 7-oxabicyclo[4,1,0]heptano (5,58 g, 56,9 mmol) en etanol (250 ml), se calentó, bajo la acción de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 días. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla, se filtró, y el filtrado, se evaporó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (18,14 g, 97%), el cual se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino. MS : m/e = 329,3 (M+H).

rac-8-(2-Oxo-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11 etapa bi, la 8-(2-hidroxi-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (18,10 g, 55,0 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (15,26 g, 76%), el cual se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, después de la trituración en éter dietílico. MS : m/e = 327,2 (M+H).

20 rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-onarac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

a) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 15, etapa a,1, la rac-4-(4-fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (8,45 g, 34,0 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (11,63 g, 99%), el cual se obtuvo como un sólido de aspecto blanquecino. MS : m/e = 347,0 (M+H).

25 rac-4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 15, etapa b, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-hidroxyciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (2,06 g, 6,0 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (1,26 g, 59 %), el cual se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH (95 : 5 a 85 : 15). MS : m/e = 345,2 (M+H).

30 **Ejemplo 11**8-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

A una solución de 1-bromo-4-fluorobenceno (1,4 g, 8 mmol) en THF seco (5 ml), bajo atmósfera de argón, a una temperatura de -78 °C se le añadió BuLi (1,6 M en hexanos, 5 ml, 8 mmol) y, la mezcla, se mantuvo a esta temperatura, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A esta solución, se le añadió a una solución de 8-(2-oxo-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (687 mg, 2 mmol) en THF seco (15 ml) y, la mezcla de reacción, se dejó que se calentara, a una temperatura de -20 °C, después de 2 horas, antes de añadir cloruro amónico (saturado, 20 ml). La mezcla resultante, se evaporó, a continuación, y se añadió agua (20 ml). El producto, se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y, los extractos orgánicos combinados, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron, para dejar un sólido de color marrón claro. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH : NH₄OH (0,5 %) (95 : 5 a 4 : 1), proporcionó el compuesto del epígrafe (380 mg, 45 %), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS: m/e = 423,5 (M+H).

Ejemplo 128-[2-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 8-(2-oxo-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (500 mg, 1,53 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (348 mg, 50 %), (utilizando 3-bromo-fluorobenceno en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 423,4 (M+H).

Ejemplo 13

- 5 8-[2-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 8-(2-oxo-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (500 mg, 1,53 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (88 mg, 15 %) (utilizando 4-bromoanisol en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS: m/e = 435,6 (M+H).

Ejemplo 14

- 10 8-[2-Hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5] decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 8-(2-oxo-ciclohexil)-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (500 mg, 1,53 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (411 mg, 69 %), (utilizando 3-bromoanisol en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 435,4 (M+H).

Ejemplo 15

- 15 4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (195 mg, 76 %), (utilizando 1-bromo-3-fluorobenceno en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco.

Ejemplo 16

- 20 4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-(2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (178 mg, 70%). (utilizando 2-bromofluorobenceno, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS: m/e = 441,2 (M+H).

Ejemplo 17

- 25 8-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-(4-fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (205 mg, 77%), (utilizando 1-bromo-3-clorobenceno en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 457,3 (M).

Ejemplo 18

- 30 4-{2-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]dec-8-il]-1-hidroxi-ciclohexil}-benzonitrilo

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (118 mg, 45%), (utilizando 4-bromobenzonitrilo en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno) el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 448,2 (M+H).

Ejemplo 19

- 35 4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (271 mg, 95%), (utilizando 4-bromobenzotrifluoruro en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 491,2 (M+H).

Ejemplo 20

4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (16 mg, 6%), (utilizando 4-bromofenilmetilsulfona, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 501,5 (M+H).

5 Ejemplo 21

4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-2-p-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (178 mg, 70 %), (utilizando 4-bromotolueno, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 437,4 (M+H).

10 Ejemplo 22

4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-2-m-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (229 mg, 90%), (utilizando 3-bromotolueno, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 437,3 (M+H).

15 Ejemplo 23

4-(4-Fluoro-fenil)-8-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (158 mg, 62%), (utilizando 2-bromotolueno, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 437,4 (M+H).

20 Ejemplo 24

8-[2-(4-tert-Butil-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-(4-fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (192 mg, 69%) (utilizando 1-bromo-4-tert.-butilbenceno, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 479,6 (M+H).

Ejemplo 25

4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-hidroxi-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (216 mg, 0,63 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (209 mg, 66%), (utilizando 1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 507,3 (M+H).

Ejemplo 26

4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-hidroxi-2-(4-imidazol-1-il-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (344 mg, 1,0 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe, (231 mg, 47 %) (utilizando 1-(4-bromofenil)imidazol, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 489,3 (M+H).

Ejemplo 27

4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (517 mg, 1,5 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (568 mg, 84 %), (utilizando 4-bromoanisol, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS: m/e = 453,3 (M+H).

Ejemplo 28

5 4-(4-Fluoro-fenil)-8-[2-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5]decan-1-ona

Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (200 mg, 1 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (199 mg, 76%), (utilizando 3-bromoanisol, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 453,3 (M+H).

Ejemplo 29

10 4-(4-Fluoro-fenil)-8-*trans*-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahydro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

4-(4-Fluoro-fenil)-8-*trans*-(4-hidroxi-tetrahydro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

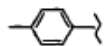
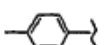
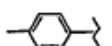
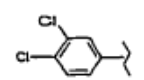
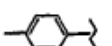
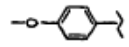
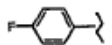
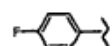
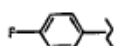
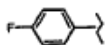
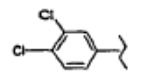
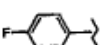
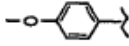
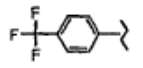
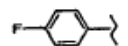
- 15 a) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 12a, la (R)- 4-(4-fluoro-fenil)-8-(2-oxo-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (100 mg, 0,4 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (57 mg, 41 %), (utilizando 3,5-epoxitetrahydrofurano, en lugar de oxa-biciclo[4,1,0]heptano), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco, después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH (9 : 1). MS : m/e = 349,2 (M+H).

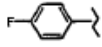
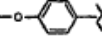
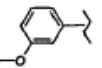
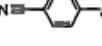
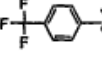
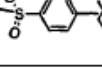
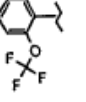
4-(4-Fluoro-fenil)-8-(4-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

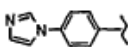
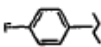
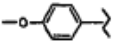
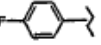
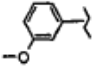
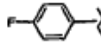
- 20 b) Tal y como se ha descrito para el bloque de construcción 11 etapa bi), la 4-(4-fluoro-fenil)-8-*trans*-(4-hidroxi-tetrahydro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (128 mg, 0,37 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (100 mg, 79%), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco, después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM : MeOH (9 : 1). MS : m/e = 347,4 (M+H).

4-(4-Fluoro-fenil)-8-*trans*-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahydro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

- 25 c) Tal y como se ha descrito para el ejemplo 11, la 4-(4-fluoro-fenil)-8-(4-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (90 mg, 0,26 mmol), se convirtió en el compuesto del epígrafe (65 mg, 59%), (utilizando fenil-litio, en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno), el cual se obtuvo como un sólido de color blanco. MS : m/e = 425,4 (M+H).

n	X	A-B	R ¹	R ³	R ²	Example
1	H	CH ₂ CH ₂		H		1
1	H	CH ₂ CH ₂		H		2
1	H	CH ₂ CH ₂		H		3
1	H	CH ₂ CH ₂		H		4
1	H	CH ₂ CH ₂		H		5
1	H	CH ₂ CH ₂		H		6
1	H	CH ₂ CH ₂		H		7
1	H	CH ₂ CH ₂		H		8
1	H	CH ₂ CH ₂		H		9
1	H	CH ₂ CH ₂		H		10

n	X	A-B	R ¹	R ³	R ²	Example
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		11
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		12
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		13
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		14
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		15
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		16
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		17
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		18
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		19
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		20
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		21
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		22
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		23
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		24
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		25

n	X	A-B	R ¹	R ³	R ²	Example
1	OH	CH ₂ CH ₂				26
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		27
1	OH	CH ₂ CH ₂		H		28
1	OH	CH ₂ O		H		29

Formulación de tabletas (granulación en húmedo)

Partida	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 5 1. Mezclar las partidas 1, 2, 3 y 4, y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos, a una temperatura de 50 °C.
3. Pasar los gránulos, a través de un equipo de molido apropiado.
4. Añadir la partida 5, y mezclar durante un transcurso de tiempo de tres minutos; comprimir en una prensa apropiada.

10

Formulación de cápsulas

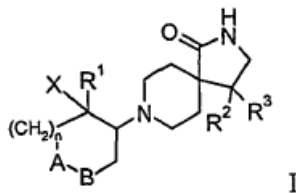
Partida	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hídrica	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 15 1. Mezclar las partidas 1, 2 y 3, en un mezclador apropiado, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos.
2. Añadir las partidas 4 y 5, y mezclar durante un transcurso de tiempo de 3 minutos.
3. Llenar en una cápsula apropiada

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5 en donde,

A-B, es -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, u -OCH₂;

X, es hidrógeno ó hidroxí;

R¹, es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en

10 halógeno, alquilo C₁-C₇, ciano, CF₃, -OCF₃, alcoxi C₁-C₇, -SO₂-alquilo C₁-C₇, o por heteroarilo,

R², es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en

R³, es hidrógeno ó alquilo C₁-C₇;

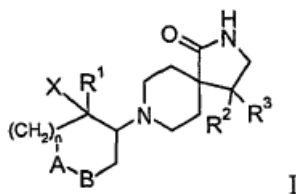
n, es 1 ó 2;

15 en donde, arilo, significa un radical hidrocarburo aromático cíclico, monovalente, consistente en uno o más anillos condensados, en los cuales, por lo menos un anillo, es aromático en su naturaleza,

y en donde, el término heteroarilo, significa un radical hidrocarburo aromático cíclico, que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre ó nitrógeno,

y sus sales farmacéuticamente activas.

20 2. Compuestos de la fórmula general



en donde,

A-B, es -CH₂-CH₂-, ó -CH₂-O-;

25 X, es hidrógeno ó hidroxí;

R¹, es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en

halógeno, alquilo C₁-C₇, ciano, CF₃, -OCF₃, alcoxi C₁-C₇, -SO₂-alquilo C₁-C₇, ó por heteroarilo,

R², es arilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en

30 halógeno, ó alcoxi C₁-C₇,

R³, es hidrógeno;

n, es 1;

y sus sales farmacéuticamente activas.

35 3. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, A-B es -CH₂-CH₂-.

4. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, R¹ y R², son ambos fenilo, opcionalmente

sustituidos por alquilo C₁-C₇, halógeno ó CF₃.

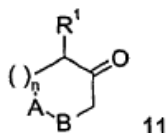
40 5. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, los compuestos, son

cis-rac-4-fenil-8-(2-fenil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]de-can-1-ona,

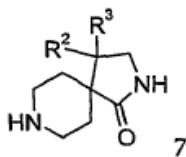
cis-rac-4-fenil-8-(2-p-tolil-ciclohexil)-2,8-diaza-espiro[4,5]-decan-1-ona,
 cis-rac-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-1-espiro[4,5] decan-1-ona,
 cis-rac-4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(4-fluoro-fenil)-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 cis-rac-4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(4-trifluorometil-fenil)-ciclo-hexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 8-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-fenil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona,
 4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 4-(4-fluoro-fenil)-8-[2-(2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona,
 8-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-4-(4-fluoro-fenil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona, ó
 4-(4-fluoro-fenil)-8-*trans*-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-2,8-diaza-espiro [4,5] decan-1-ona.

6. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, X, es hidrógeno.
7. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, X, es hidroxi.
8. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 2, en donde, A-B, es $-\text{CH}_2-\text{O}-$.
9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento éste, el cual comprende

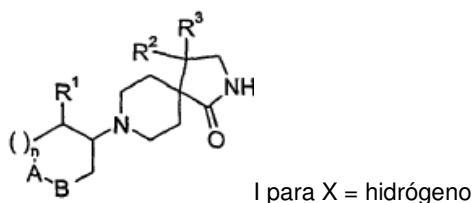
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



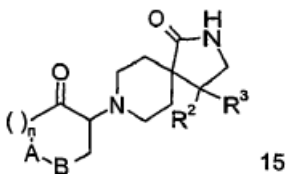
con un compuesto de la fórmula



para la obtención de un compuesto de la fórmula



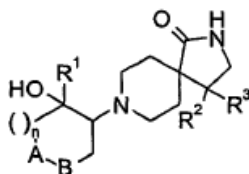
en donde, los sustituyentes, son tal y como se definen anteriormente, arriba, ó
 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

R^1Br 8

para la obtención de un compuesto de la fórmula



I para X = hidroxil

- 5 en donde, los sustituyentes, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, o
- c) en caso deseado, separar las formas racémicas obtenidas, en los correspondientes enantiómeros, y en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.
- 10 **10.** Un compuesto, según la reivindicación 1, siempre que se prepare mediante un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 9, ó mediante un procedimiento equivalente.
- 11.** Un medicamento que contiene uno o más compuestos, según se reivindica en la reivindicación 1, y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 12.** Un medicamento, según la reivindicación 11, para el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de absorción de glicina.
- 15 **13.** Un medicamento, según las reivindicaciones 11 y 12, en donde, las enfermedades, son la psicosis, el dolor, la disfunción en la memoria y el aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia, y otras enfermedades, en las cuales, los procesos cognitivos, se encuentran dañados, tales como los trastornos del déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.
- 20 **14.** El uso de un compuesto, según se reivindica en la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos, para el tratamiento de la psicosis, el dolor, la disfunción neurodegenerativa en la memoria y el aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia, y otras enfermedades, en las cuales, los procesos cognitivos, se encuentran dañados, tales como los trastornos del déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.