



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 766**

51 Int. Cl.:
C07D 211/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08786606 .7**

96 Fecha de presentación : **30.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2185513**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54 Título: **Derivados de benzoilpiperidina como modulares duales de los receptores 5-HT2A y D3.**

30 Prioridad: **09.08.2007 EP 07114119**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2011

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

72 Inventor/es: **Gobbi, Luca;**
Jaeschke, Georg;
Rodríguez Sarmiento, Rosa Maria y
Steward, Lucinda

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

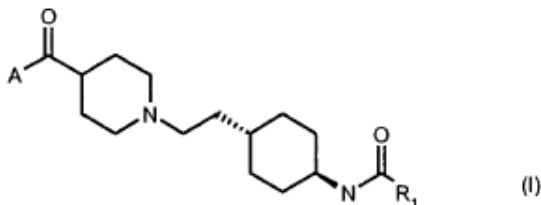
ES 2 366 766 T3

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

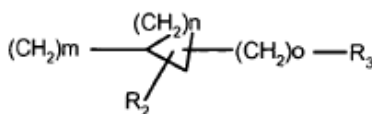
Derivados de benzoilpiperidina como moduladores duales de los receptores 5-HT_{2A} y D₃

5 La presente invención se refiere concretamente a compuestos de la fórmula general (I)



donde

R₁:



10

A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno hasta cinco sustituyentes elegidos del grupo formado por ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

m es 1, 2 o 3;

15 n es 1, 2, 3, 4 o 5;

o es 0, 1 o 2;

R₂ se escoge del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R₃ se escoge del grupo formado por hidrógeno, con la condición de que R₂ ≠ hidrógeno; hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, oxo, -NH(CO)-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇ y

20 -O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

así como a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención son moduladores duales muy efectivos de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y de dopamina D₃.

25

Los compuestos de la presente invención tienen una gran afinidad por los receptores D₃ de dopamina y 5-HT_{2A} (5-hidroxitriptamina, 5-HT) de serotonina y se cree que sirven para tratar trastornos psicóticos y otras enfermedades, tales como depresión y ansiedad, drogodependencia, demencias y deterioro de la memoria. Los trastornos psicóticos comprenden una variedad de enfermedades, incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y otras psicosis que implican paranoia y delirios.

30

La esquizofrenia en particular se caracteriza por una sintomatología compleja que incluye síntomas positivos (es decir delirios y alucinaciones) y síntomas negativos (es decir anhedonia, fluidez y productividad limitada de pensamiento y de palabra). Además es bien sabido que el deterioro cognitivo es la tercera categoría diagnóstica principal de esquizofrenia, caracterizada por la pérdida de memoria de trabajo y otros déficits. Otros síntomas incluyen agresividad, depresión y ansiedad (Stahl, S.M. (2000) *Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications [Psicofarmacología esencial, base neurocientífica y aplicaciones prácticas]*. Cambridge University Press, segunda edición, Cambridge UK). Las distintas categorías y las características clínicas del trastorno están definidas en esquemas diagnósticos como DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders [*Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales*], 4ª edición) o ICD-10 (International classification of diseases [*Clasificación internacional de enfermedades*], 10ª edición). Las medicaciones empleadas actualmente para tratar esquizofrenia, manía bipolar y otras psicosis incluyen los antipsicóticos típicos (preferentemente de D₂/D₃) o los atípicos, más recientes, de tipo polifarmacológico, que interactúan con múltiples receptores (p.ej. D₁, D₂, D₃, D₄, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁, M₁, M₂, M₃, M₄, etc.; Roth, B.L. y otros (2004) *Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia [Escopetas mágicas contra balas mágicas: fármacos selectivamente no selectivos para trastornos temperamentales y esquizofrenia]*. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 353-359). Aunque estos antipsicóticos son relativamente efectivos (algunos pacientes son resistentes al tratamiento) para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia, lo son menos en el tratamiento de los síntomas negativos, de los déficits cognitivos y de la depresión y ansiedad que acompaña a dichos síntomas, todo lo cual disminuye la calidad de vida del paciente y acarrea problemas socioeconómicos (Lieberman, J.A. y otros, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) [Ensayos clínicos de efectividad en la actuación con antipsicóticos]* Investigators (2005) *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [Efectividad de fármacos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia crónica]*. *N. Engl. J. Med.* 353, 1209-1223). Además la conformidad del cliente se ve comprometida por importantes efectos secundarios, tales como aumento de peso, síntomas extrapiramidales (SEP) y efectos cardiovasculares (Lieberman, J.A. y otros, *Clinical Antipsychotic Trials of*

55

Intervention Effectiveness (CATIE) [*Ensayos clínicos de efectividad en la actuación con antipsicóticos*] Investigators (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [*Efectividad de fármacos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia crónica*]. N. Engl. J. Med. 353, 1209-1223). En la presente invención se describen compuestos con gran afinidad y mayor selectividad para los receptores D₃ y 5-HT_{2A} y se propone su uso para tratar psicosis y otras enfermedades, con pocos efectos secundarios concomitantes.

La dopamina, un neurotransmisor catecolaminico fundamental, interviene en la regulación de diversas funciones, incluyendo emociones, cognición, funciones motoras y refuerzo positivo (Purves, D. y otros (2004) Neuroscience. Sinauer, tercera edición, Sunderland, Massachusetts). Las actividades biológicas de la dopamina están mediadas por receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) y en el hombre se han identificado cinco receptores distintos de dopamina, D₁-D₅, y de ellos, los análogos a D₂ (D₂, D₃ y D₄) se acoplan a la proteína G_{ai} (Missale, C. y otros (1998) Dopamine receptors: from structure to function [*Receptores de dopamina: de la estructura a la función*]. Physiol. Rev. 78, 189-225). El receptor dopamínico D₃ se expresa al máximo en el nucleus accumbens (Gurevich, E.V., Joyce, J.N. (1999) Distribution of dopamine D₃ receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D₂ receptor expressing neurons [*Distribución de las neuronas que expresan el receptor dopamínico D₃ en el cerebro anterior: comparación con las neuronas que expresan el receptor D₂*]. Neuropsychopharmacology 20, 60-80) y se ha sugerido que modula la vía mesolímbica, formada por proyecciones neuronales desde el área tegmental ventral, el hipocampo y la amígdala al nucleus accumbens, y extendida a las cortezas prefrontal y cingulada, así como a varios núcleos talámicos. Se cree que el circuito límbico es importante para la conducta emocional y por tanto se proponen antagonistas del receptor D₃ para modular síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento (Joyce, J.N. y Millan, M.J., (2005) Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents [*Antagonistas del receptor dopamínico D₃ como agentes terapéuticos*]. Drug Discovery Today, 1 jul., vol. 10, n° 13, 917-25), pues estos antagonistas respetan el sistema extrapiramidal estriatal modulado por D₂ (asociado a la inducción de SEP). Además se ha reseñado que los pacientes esquizofrénicos que no toman sustancias psicotrópicas tienen alterados los niveles de expresión del receptor D₃ (Gurevich, E.V. y otros (1997) Mesolimbic dopamine D₃ receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study [*Receptores D₃ de dopamina mesolímbica y uso de antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos. Estudio post-mortem*]. Arch. Gen. Psychiatry 54, 225-232, y Dopamine release (Laruelle, M. (2000) Imaging dopamine dysregulation in schizophrenia: implication for treatment [*Liberación de dopamina. Imagen de la desregulación de la dopamina en la esquizofrenia: repercusión en el tratamiento*]. Presentado en el Workshop Schizophr.: Pathol. Bases and Mech. Antipsychotic Action, Chicago), indicando que una homeostasis alterada de la dopamina juega un papel importante en la etiología de los síntomas esquizofrénicos.

El neurotransmisor serotonina interviene en varios estados psiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia (Kandel, E.R. y otros (eds.; 2000) Principles of Neural Science [*Principios de ciencia neural*], 3ª edición, Appleton & Lange, Norwalk, CT). La implicación de la serotonina en trastornos psicóticos está sugerida por numerosos estudios que incluyen el tratamiento de humanos con la droga psicotrópica ácido lisérgico (LSD; un agonista de la serotonina), el cual puede inducir síntomas de tipo esquizofrénico tales como alucinaciones (Leikin, J.B. y otros (1989) Clinical features and management of intoxication due to hallucinogenic drugs [*Características clínicas y control de la intoxicación debida a drogas alucinógenas*]. Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 4, 324-350). Además, en los pacientes esquizofrénicos se han detectado alteraciones de la distribución de los receptores de serotonina en el cerebro y del tono serotoninérgico (Harrison, P.J. (1999) Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D₁, D₃, D₄) and 5-HT_{2A} receptors [*Alteraciones neuroquímicas en la esquizofrenia que afectan a supuestas dianas de antipsicóticos atípicos. Concentración en los receptores dopamínicos (D₁, D₃, D₄) y 5-HT_{2A}*]. Br. J. Psychiatry Suppl. 38, 12-22). En los mamíferos la serotonina ejerce sus acciones biológicas a través de una familia de 14 GPCRs de 5-HT (Barnes, N.M., Sharp, T. (1999) A review of central 5-HT receptors and their function [*Examen de los receptores principales de 5-HT y su función*]. Neuropharmacology 38, 1083-1152). El receptor 5-HT_{2A} se expresa con mayor preponderancia en la corteza prefrontal y en menor medida en los ganglios basales y en el hipocampo del cerebro humano (Pompeiano, M. y otros (1994) Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors [*Distribución de los ARNm de la familia 5-HT₂ de receptores de serotonina: comparación entre los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}*]. Brain Res. Mol. Brain Res. 23, 163-178; Pazos, A., Probst, A., Palacios, J.M. (1987) Serotonin receptors in the human brain – IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors [*Receptores de serotonina en el cerebro humano – IV. Mapeo autorradiográfico de los receptores de serotonina-2*]. Neuroscience 21, 123-139), y se acopla predominantemente a la proteína G G_{aq} (Roth, B.L. y otros (1998) 5-Hydroxytryptamine₂ family receptors (5-hydroxytryptamine_{2A}, 5-hydroxytryptamine_{2B}, 5-hydroxytryptamine_{2C}): where structure meets function [*Receptores de la familia 5-hidroxitriptamina₂ (5-hidroxi-triptamina_{2A}, 5-hidroxitriptamina_{2B}, 5-hidroxitriptamina_{2C}): cuando la estructura satisface la función*]. Pharmacol. Ther. 79, 231-257). Estudios de vínculos genéticos de un polimorfismo de 5-HT_{2A} con esquizofrenia (Spurlock, G. y otros (1998) A family based association study of T102C polymorphism in 5HT_{2A} and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter [*Estudio de base familiar sobre la relación entre el polimorfismo T102C de 5HT_{2A} y esquizofrenia, más la identificación de nuevos polimorfismos en el promotor*]. Mol. Psychiatry 3, 42-49), así como la receptividad a fármacos antipsicóticos (Arranz, M.J. y otros (2000) Pharmacogenetic prediction of clozapine response [*Predicción farmacogenética de la respuesta a la clozapina*]. Lancet 355, 1615-1616), también sugiere un rol para el receptor 5-HT_{2A}, tanto en el tratamiento como en la patología de la psicosis. Además la neurotransmisión dopaminérgica parece estar bajo la regulación aferente del receptor 5-HT_{2A} (Porrás, G. y otros, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C/2B} receptor subtypes modulate dopamine release

induced in vivo by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum [Los subtipos de receptor 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} 2B modulan la liberación de dopamina inducida in vivo por anfetamina y morfina en el nucleus accumbens y el cuerpo estriado de rata]. *Neuropsychopharmacology* 26, 311-324 – 2002). En general se proponen antagonistas del receptor 5-HT_{2A} como tratamiento idóneo para los trastornos relacionados con los sistemas dopaminérgicos disfuncionales. Además se ha encontrado que el antagonismo del receptor 5-HT_{2A} es beneficioso para el tratamiento de la psicosis (reseñado en de Angelis, L. (2002) 5-HT_{2A} antagonists in psychiatric disorders [Antagonistas de 5-HT_{2A} en los trastornos psiquiátricos]. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3, 106-112) y de hecho es una de las características definitorias de los llamados fármacos antipsicóticos atípicos, los cuales se distinguen por una afinidad relativamente alta para el 5-HT_{2A} respecto al receptor D₂ (Meltzer, H.Y. y otros (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values [Clasificación de los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos en base a los valores pKi de los receptores de dopamina D-1, D-2 y serotonina₂]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251, 238-246).

Como se ha mencionado anteriormente los compuestos de la presente invención tienen gran afinidad por los receptores D₃ de dopamina y 5-HT_{2A} de serotonina y es de esperar que sean efectivos en el tratamiento de los trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia, trastornos psicoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y otras psicosis que implican paranoia y delirios (Reavill-C, y otros (2000) Pharmacological actions of a novel, high-affinity and selective human dopamine D₃ receptor antagonist, SB-277011-A [Acciones farmacológicas de un nuevo antagonista muy afín y selectivo del receptor dopamínico humano D₃: SB-277011-A]. *JPET* 294:1154-1165; Harrison, P.J. (1999) Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D₁, D₃, D₄) and 5-HT_{2A} receptors [Alteraciones neuroquímicas en la esquizofrenia que afectan a supuestas dianas de antipsicóticos atípicos. Concentración en los receptores dopamínicos (D₁, D₃, D₄) y 5-HT_{2A}]. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 38, 12-22); de Angelis, L. (2002) 5-HT_{2A} antagonists in psychiatric disorders [Antagonistas de 5-HT_{2A} en los trastornos psiquiátricos]. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3, 106-112); Joyce, J.N. y Millan, M.J., (2005) Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents [Antagonistas del receptor dopamínico D₃ como agentes terapéuticos]. *Drug Discovery Today*, 1 jul., vol. 10, nº 13, 917-25); dependencia, abuso y abandono de drogas (Vorel, S.R. y otros (2002) Dopamine D₃ receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats [El antagonismo del receptor dopamínico D₃ inhibe la búsqueda de cocaína y la recompensa cerebral inducida por cocaína en ratas]. *J. Neurosci.*, 22, 9595-9603; Campos, A.C. y otros (2003) The dopamine D₃ receptor antagonist SB-277011A antagonizes nicotine-enhanced brain-stimulation reward in rat [El antagonista SB-277011A del receptor dopamínico D₃ actúa contra el estímulo de recompensa cerebral intensificada por nicotina en la rata]. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 322.8; Ashby y otros (2003) Acute administration of the selective D₃ receptor antagonist SB-277011-A blocks the acquisition and expression of the conditioned place reference response to heroin in male rats [La administración aguda del antagonista selectivo SB-277011-A del receptor dopamínico D₃ bloquea la adquisición y la expresión de la respuesta a la heroína mediante la preferencia de lugar condicionado]. *Synapse*, 48, 154-156); ansiedad y depresión (Reavill-C, y otros (2000) Pharmacological actions of a novel, high-affinity and selective human dopamine D₃ receptor antagonist, SB-277011-A [Acciones farmacológicas de un nuevo antagonista muy afín y selectivo del receptor dopamínico humano D₃: SB-277011-A]. *JPET* 294:1154-1165; Drescher, K. y otros (2002) in vivo effects of the selective dopamine D₃ receptor antagonist A-437203 [Efectos in vivo del antagonista selectivo A-437203 del receptor dopamínico D₃]. *Am. Soc. Neurosci.* 894.6).

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, acetatos, fumaratos, maleatos, salicilatos, sulfatos, piruvatos, citratos, lactatos, mandelatos, tartratos y metansulfonatos. Se prefieren las sales de hidrocloruro. Los solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula I y sus sales también forman parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros. Las formas ópticamente activas se pueden obtener, por ejemplo, resolviendo los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía con un absorbente o eluyente quiral). La presente invención comprende todas estas formas.

Como se apreciará, los compuestos de fórmula general (I) según la presente invención pueden modificarse en los grupos funcionales para producir derivados capaces de reconvertirse in vivo al compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles capaces de producir in vivo los compuestos originales de fórmula general (I) también están comprendidos en el ámbito de la presente invención.

“Arilo” representa un grupo carbocíclico aromático formado por un solo anillo o por uno o más anillos condensados de los cuales al menos uno es de naturaleza aromática. Como grupo arilo se prefiere fenilo o naftilo y también los ilustrados específicamente por los ejemplos más adelante.

“Alquilo C₁₋₆” denota un grupo de cadena carbonada lineal o ramificada, formado por 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo y también los ilustrados

específicamente por los ejemplos más adelante.

5 “Haloalquilo C₁₋₆” denota un grupo alquilo C₁₋₆ como el definido arriba, sustituido con uno o más halógenos. Como ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ cabe citar, sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos con uno o más átomos de Cl, F, Br o I, y también los grupo ilustrados específicamente por los ejemplos más adelante. Son haloalquilos C₁₋₇ preferidos el difluoro- o trifluoro-metilo o –etilo.

“Alcoxi C₁₋₆” denota un grupo alquilo como el definido arriba, conectado mediante un átomo de oxígeno.

10 “Haloalcoxi C₁₋₆” denota un grupo alcoxi C₁₋₆ como el definido arriba, sustituido con uno o más halógenos. Como ejemplos de haloalcoxi C₁₋₆ cabe citar, sin limitarse a ellos, metoxi o etoxi sustituidos con uno o más átomos de Cl, F, Br o I, y también los grupos ilustrados específicamente por los ejemplos más adelante. Son haloalcoxis C₁₋₇ preferidos el difluoro- o trifluoro-metoxi o –etoxi.

15 “Halo” o “halógeno” significa cloro, yodo, flúor y bromo.

20 “Cicloalquilo C₃₋₇” denota un fragmento saturado monovalente formado por uno, dos o tres anillos carbonados de 3 hasta 7 átomos de carbono como miembros del anillo e incluye, sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, así como los grupos ilustrados específicamente por los ejemplos más adelante.

25 “Heteroarilo de 5 a 6 miembros” significa un radical monocíclico aromático formado por anillo de 5 a 6 átomos, de los cuales uno, dos o tres son heteroátomos escogidos entre N, O y S y los restantes son átomos de C. El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada uno de ellos es, independientemente entre sí, hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, amino, acetilo, bencilo sustituido con -NHCOOC(CH₃)₃ o halógeno, o también con oxo en la parte no aromática del anillo, a no ser que se indique otra cosa. Como ejemplos de fragmentos heteroarilo cabe mencionar, sin limitarse a ellos, imidazolilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo
30 opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, isoindolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidroindolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, carbazol-9-ilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,2,3]-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[b]tiofenilo opcionalmente sustituido, 9H-tioxantenilo
35 opcionalmente sustituido, tieno[2,3-c]-piridinilo opcionalmente sustituido, 3H-imidazo[4,5,b]piridinilo opcionalmente sustituido, ftalazinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido y análogos o los que están específicamente ejemplificados aquí.

40 “Heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros” significa un fragmento saturado monovalente formado por uno, dos o tres anillos, con uno, dos o tres heteroátomos incorporados (escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes y cada uno de ellos es, independientemente entre sí, hidroxilo, alquilo, alcoxi, tioalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo o carbonilamino, a no ser que se especifique otra cosa. Como heterocicloalquilos de 3 a 7 miembros se prefieren los de 5 o 6 miembros.

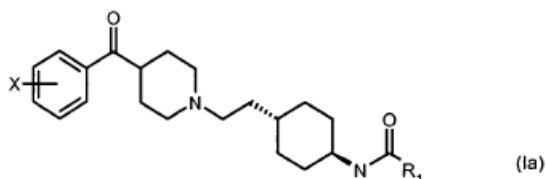
45 “Uno o más” denota aquí 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5 y con mayor preferencia 1, 2 o 3.

“Oxo” denota un grupo =O.

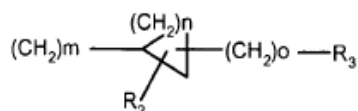
50 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para preparar una composición farmacéutica generalmente segura, atóxica e inobjetable, tanto desde el punto de vista biológico como otro, cuyo contenido es aceptable para uso tanto veterinario como farmacéutico.

55 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se ha definido, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen las de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos, o ácidos orgánicos tales como el acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroxinaftoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mucónico, 2-naftalenosulfónico, propiónico, salicílico,
60 succínico, tartárico, p-toluensulfónico, trimetilacético y análogos.

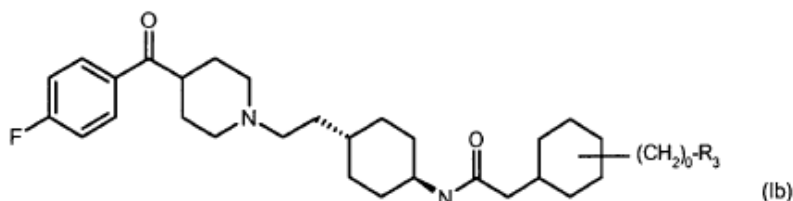
Son compuestos preferentes de la fórmula (I) los de fórmula (Ia):



donde
R₁:



- 5 X es halógeno;
m es 1 o 2;
n es 2, 3 o 4;
o es 0 o 1;
- 10 R₂ se escoge del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;
R₃ se escoge del grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, oxo, -NH(CO)-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇ y -O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 Son compuestos especialmente preferentes de la fórmula (I) los de fórmula (Ia) en que
R₂ es H o metilo;
R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, y R₂ y -(CH₂)_o-R₃ están unidos al mismo átomo de carbono del cicloalquilo;
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 Son compuestos aún más preferentes de la fórmula (I) los de fórmula (Ib):

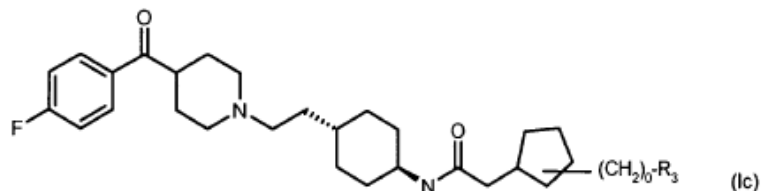


donde

- o es 0 o 1; y
25 R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular se prefieren los siguientes compuestos de fórmula (Ib) en que o es 0;
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 También son compuestos preferentes de la fórmula (I) los de fórmula (Ic):

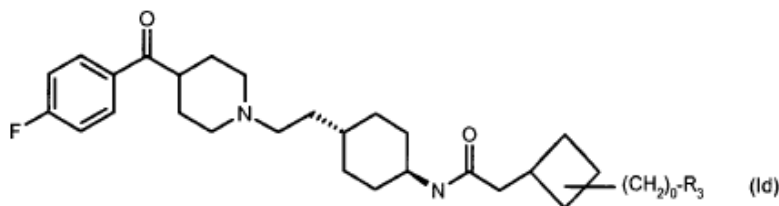


donde

- o es 0 o 1; y
35 R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También son compuestos preferentes de la fórmula (I) los de fórmula (Id):

40



donde

o es 0 o 1; y

R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

5 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos más preferidos de la fórmula (I) son los siguientes:

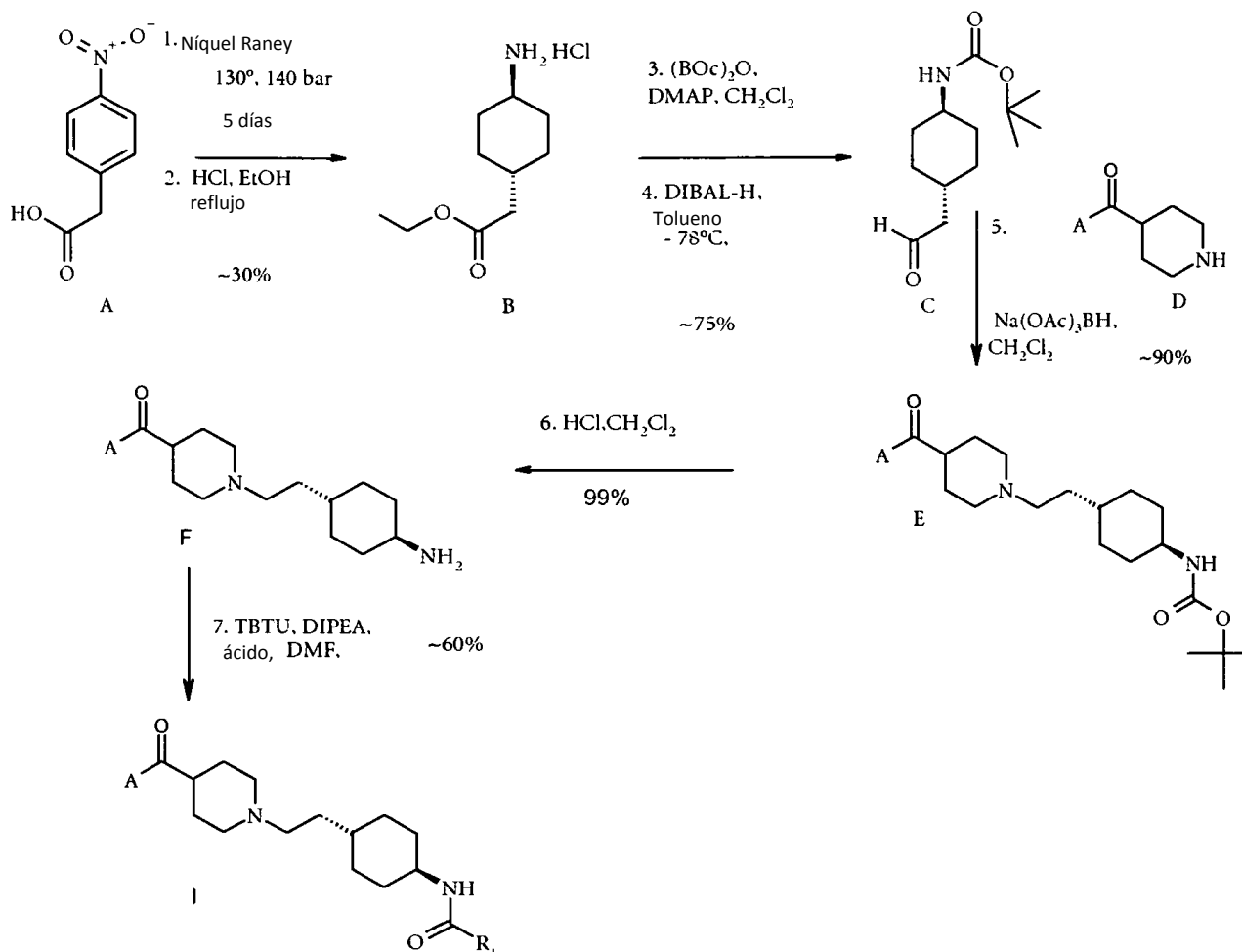
- 10 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclohexil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 20 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,
 trans-2-(4-etoxi-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 25 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-acetamida,
 30 rac-2-(trans-3-etoxi-ciclopentil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-hidroxi-metil-ciclobutil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-metoxi-metil-ciclobutil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoxi-metil-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis/trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida,
 35 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida o
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoxi-metil-ciclobutil)-acetamida,
 40 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-metil-ciclobutil)-acetamida,
 2-trans(4-acetilamino-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida, y
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-propionamida.

45 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar por vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la presente invención se muestran en los siguientes esquemas. Los procedimientos necesarios para efectuar la reacción y purificar los productos resultantes son conocidos de los especialistas. Los sustituyentes y los índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado indicado anteriormente, a no ser que se diga lo contrario.

50 De manera más detallada los compuestos de fórmula (I) se pueden producir mediante los métodos indicados más adelante, por los métodos descritos en los ejemplos o por otros análogos. Las condiciones de reacción adecuadas para cada etapa son conocidas del experto en la materia. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o pueden prepararse por métodos análogos a los abajo indicados, por métodos descritos en las referencias citadas
 55 en la exposición o en los ejemplos o por métodos conocidos del estado técnico.

En los esquemas siguientes A y R1 son como se han descrito arriba.

Esquema 1



- 5 Las heteroaril o benzoil-piperidin-1-il-trans-etil-ciclohexil-amidas o los trans-1,4-ciclohexil-etil-derivados de fórmula (I) pueden prepararse del modo ilustrado en el esquema 1, partiendo de ácido 4-nitrofenilacético hidrogenado mediante níquel Raney como catalizador. La hidrogenación con níquel produce preferentemente el isómero trans deseado (según el Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 760-771). La preparación del éster etílico según métodos conocidos de los especialistas y descritos en la literatura citada (p.ej. tratamiento con etanol en presencia de un ácido como HCl) y la cristalización de la sal de HCl resuelve la mezcla cis/trans y separa el cloruro de aminoéster trans puro B. La reacción con un grupo protector tal como el dicarbonato de terc-butilo, en presencia de una base como la trietilamina y de un catalizador como dimetilaminopiridina, y la reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un disolvente adecuado, p.ej. en tolueno a -78°C, da el aldehído C, que puede usarse sin purificar en la etapa siguiente. La aminación reductora del aldehído C con un sustituyente fenilo o heteroarilo piperidin-4-il-metanona, disponible comercialmente u obtenible por métodos descritos en las referencias, por métodos descritos en esta patente o por métodos conocidos del estado técnico, en presencia de un disolvente como diclorometano o 1,2-dicloro-etano y de un agente reductor como el triacetoxiborohidruro sódico da el intermedio E. La eliminación del grupo protector Boc en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético o clorhídrico, en un disolvente adecuado, como p.ej. THF, EtOAc o diclorometano, da el intermedio de *trans*-aminociclohexiletilo F (normalmente la sal de TFA o de hidrocloreuro). El acoplamiento del intermedio amínico F con ácidos carboxílicos está ampliamente descrito en la literatura (p.ej. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations [Tratado amplio de transformaciones orgánicas: Guía para la preparación de grupos funcionales], 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y. 1999) y puede realizarse mediante el uso de agentes tales como p.ej. N,N'-carbonil-diimidazol (CDI) o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio (TBTU) en un disolvente apropiado, p.ej. dimetilformamida (DMF) o dioxano en presencia de una base (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), para dar compuestos fórmula (I). Los ácidos carboxílicos (o sus sales) usados en el acoplamiento están disponibles en el comercio, se pueden obtener por métodos bien conocidos del estado técnico o por métodos descritos en esta patente.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30 La capacidad de los compuestos para unirse a los receptores 5-HT_{2A}, D₃ y D₂ se determinó mediante la fijación de radioligandos a receptores clonados expresados selectivamente en células HEK-293 EBNA.

Preparación de membranas para los receptores D₂, D₃ y 5-HT_{2A} humanos

Se transfectaron temporalmente células HEK-293 EBNA con plásmidos de expresión codificadores de los receptores dopamínicos D₂ o D₃ humanos o del receptor de serotonina 5-HT_{2A} humano, respectivamente. Las células se recolectaron 48 h después de la transfección, se lavaron tres veces con PBS frío y se conservaron a -80°C antes del uso. El precipitado se suspendió en tampón de Tris-HCl 50 mM que contenía EDTA 10 mM (pH 7,4) y se homogeneizó con un Polytron (Kinematica AG, Basilea, Suiza) durante 20-30 segundos a 12.000 rpm. Después de centrifugar a 48.000 X g durante 30 minutos a 4°C, el precipitado se resuspendió en tampón de Tris-HCl 10 mM que contenía EDTA 0,1 mM (pH 7,4), se homogeneizó y se centrifugó como arriba. Este precipitado se resuspendió de nuevo en un pequeño volumen de tampón de Tris-HCl 10 mM helado que contenía EDTA 0,1 mM (pH 7,4) y se homogeneizó con un Polytron durante 20-30 segundos a 12.000 rpm. El contenido proteico de este homogenato se determinó con el ensayo de proteínas Bio-Rad (Bradford) (Laboratorios Biorad GmbH, Munich, Alemania) según las instrucciones del fabricante, utilizando gamma-globulina como patrón. Este homogenato se almacenó a -80°C en alícuotas y se descongeló inmediatamente antes de usarlo.

Condiciones del ensayo de fijación de radioligandos

Los alícuotas de las preparaciones de membrana se descongelaron a la temperatura ambiente, se resuspendieron en tampón de ensayo (D₂, D₃: Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, pH = 7,4; 5-HT_{2A}: Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, pH = 7,4), se homogeneizaron durante 20-30 segundos a 12.000 rpm con un Polytron y se ajustaron a una concentración final aproximada de 7,5 µg de proteína/pocillo (D₂, D₃) y 15 µg de proteína/pocillo (5-HT_{2A}), respectivamente.

La afinidad de unión (K_i) de los compuestos se determinó mediante la fijación de radioligandos. Las membranas se incubaron en un volumen total de 200 µl con una concentración fija de radioligando (concentración final aproximada: [H³]-espiperona 0,7 nM para D₂, [H³]-espiperona 0,5 nM para D₃ y [H³]-ketanserina 1,1 nM para 5-HT_{2A}) y diez concentraciones de compuesto de ensayo en un intervalo de 10 µM – 0,1 nM, durante 1 h a temperatura ambiente. Al final de la incubación la mezcla reactiva se filtró sobre microplacas blancas unifiltro de 96 pocillos con filtros GF/C incorporados (Packard BioScience, Zürich, Suiza; preincubadas durante 1 h en polietilimina (PEI) al 0,1% en tampón de ensayo), se recogió con una cosechadora Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavó tres veces con tampón de ensayo frío. La fijación inespecífica se determinó con mezclas reactivas de igual composición en presencia de espiperona no marcada 10 µM. Se añadieron 45 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer, Schwerzenbach, Suiza) por pocillo, se sellaron las placas, se agitaron durante 20 minutos y se contaron durante 3 minutos en un contador de centelleo de microplacas Topcount (Canberra Packard SA, Zürich, Suiza) con corrección de la extinción.

Cálculo de los datos

Se promedió el valor CPM para cada duplicado de una concentración de compuesto concurrente (y_i), luego se calculó el % de fijación específica según la ecuación $((y_i - \text{inespecífica}) / (\text{fijación total} - \text{inespecífica})) \times 100$. Se representaron gráficas con el % de fijación específica, empleando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa iterativamente los datos mediante el algoritmo de Levenburg Marquardt. Se usó la ecuación analítica de competición por sitio único $y = A + ((B-A)/(1 + (x/C)^D))$, donde y es el % de fijación específica, A el y mínimo, B el y máximo, C el IC₅₀, x el log₁₀ de la concentración del compuesto concurrente y D la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se determinó el IC₅₀ (concentración inhibitoria a la cual se desplazaba el 50% de la fijación específica del radioligando) y se determinó el coeficiente de Hill. La constante de afinidad (K_i) se calculó mediante la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = (IC_{50}/I + ([L]/K_d))$, donde [L] es la concentración de radioligando y K_d es la constante de disociación del radioligando del receptor, determinada por la isoterma de saturación.

Los compuestos de la presente invención son moduladores duales selectivos de los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y de los receptores dopamínicos D₃, tal como muestra la siguiente tabla de actividad, que indica los valores K_i de los receptores 5-HT_{2A} de serotonina y D₃ y D₂ de dopamina en nM para algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención.

Tabla de actividad

Ej.	Nombre sistemático	K _i (D ₃)	K _i (5-HT _{2A})	K _i (D ₂)
1	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida	43	13	1491
2	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida	28	6	1505
3	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida	24	6	1278
4	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acetamida	43	14	1014

(continuación)

Ej.	Nombre sistemático	Ki (D ₃)	Ki (5-HT _{2A})	Ki (D ₂)
5	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclohexil)-acetamida	45	19	1186
6	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	35	11	828
7	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	19	16	807
8	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	23	16	1173
9	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	42	6	890
10	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	56	5	1252
11	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	62	11	1818
12	2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	24	6	1739
13	trans-2-(4-etoxi-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	33	13	1398
14	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	18	7	546
15	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	34	16	1751
16	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida	35	7	1249
17	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-acetamida	40	11	2605
18	rac-2-(trans-3-etoxi-ciclopentil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	42	28	1943
19	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetamida	28	11	1003
20	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida	27	12	1360
21	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoximetil-ciclohexil)-acetamida	25	5	1010
22	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis/trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida	56	12	1364
23	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida	49	7	1303
24	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida	43	9	1198
25	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida	27	9	1862
26	N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida	26	6	2035
27	2-trans(4-acetilamino-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	44	34	2066
28	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	33	7	1295
29	rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-propionamida	41	7	1415

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos que pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, pastillas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante también se pueden administrar por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de

soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para producir preparados farmacéuticos. Como vehículo para tabletas, pastillas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo y similares. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos; sin embargo este tipo de cápsulas, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no suele requerir vehículos. Vehículos convenientes para la elaboración de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, invertosa, glucosa y similares. Para las soluciones acuosas inyectables de sales hidrosolubles de los compuestos de fórmula I se pueden usar coadyuvantes tales como alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pero en general no son necesarios. Vehículos adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares.

Además los preparados farmacéuticos pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha dicho anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención, pues ello implica un proceso para producir dichos medicamentos, que consiste en incorporar uno o más compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de dosificación galénica, junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

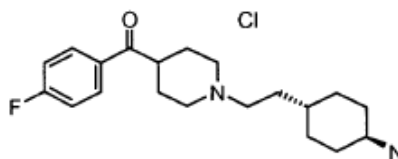
La dosificación puede variar dentro de amplios límites y naturalmente se adaptará a las necesidades individuales de cada caso particular. En general la dosis efectiva para administración oral o parenteral está comprendida en el intervalo de 0,01-20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosis de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. Por tanto la dosis diaria para una persona adulta de 70 kg de peso es de aproximadamente 0,7-1400 mg diarios, preferiblemente entre 7 y 700 mg diarios.

Para explicar más detalladamente la presente invención se ofrecen los siguientes ejemplos:

Síntesis de productos intermedios

Intermedio F

Trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro



Etapa 1: Ácido trans(4-amino-ciclohexil)-acético

Se añadió ácido (4-nitrofenil)-acético (50 g, 276 mmoles) a una solución agitada de 22,08 g de solución de hidróxido sódico al 50% en 450 ml de agua desionizada. La solución amarillo clara se transfiere a un autoclave de alta presión cargado con 30 g (511 mmoles) de catalizador de esponja de níquel humedecido con agua. El autoclave se cierra herméticamente, se barre con nitrógeno y luego se presuriza a 115 bar con hidrógeno. La mezcla reactiva se agita y se calienta a 125°C durante 48 h. Después el autoclave se enfría, se airea y se carga bajo atmósfera de nitrógeno con otros 30 g (511 mmoles) del catalizador de esponja de níquel. El autoclave se barre de nuevo con nitrógeno y luego se presuriza a 115 bar y el recipiente se calienta a 130°C, agitando (se registra una presión máxima de 130 bar). Se continúa hidrogenando durante 5 días a 130°C. Después el autoclave se enfría, se airea y se barre con nitrógeno y el contenido se extrae y se filtra para separar el catalizador. Después de eliminar el disolvente se obtuvieron 74 g de producto crudo. El intermedio se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificar. MS (m/e): 158,3 (M+H⁺).

Etapa 2: Trans(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo hidrocioruro

Una disolución del ácido trans(4-amino-ciclohexil)-acético obtenido (74 g, 476 mmoles) se ajustó a pH 5 con HCl al 25%. La mezcla se evaporó a sequedad y se secó al vacío durante la noche. El residuo se suspendió en 146 ml de solución etanólica de HCl 6,5 N y se añadieron 0,6 l de etanol a la mezcla. Tras 4 h a reflujo la mezcla se enfrió y se

filtró, y el filtrado se concentró a sequedad bajo vacío. El residuo se disolvió en etanol, se trató con éter y se enfrió por la noche en el refrigerador, para dar el trans(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo hidrocioruro (19,7 g, 32% entre las dos etapas), en forma de un sólido blanco que se filtró y se secó al vacío. MS (m/e): 186,1 (M+H⁺).

5 Etapa 3: Trans(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-acetato de etilo

10 A una solución de trans(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (1,28 g, 7 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añadió di-terc-butil-dicarbonato (2,26 g 10 mmoles), trietilamina (0,699 ml, 7 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,042 ml, 0,35 mmoles). La mezcla se agitó durante 8 h hasta que por cromatografía de capa fina se comprobó el final de la reacción. Se agregó agua y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con hexano : acetato de etilo (4:2 hasta 3:2) para dar 1,2 g (60%) del producto en forma de un sólido blanco. MS (m/e): 284,4 (M+H⁺).

15 Etapa 4: Trans[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo

20 A una solución de trans(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-acetato de etilo (1,04 g, 4 mmoles) en tolueno (10 ml) a -78°C se le añadió una solución de DIBAL-H (5,1 ml, 6 mmoles) 1,2 M en tolueno. La mezcla se agitó a -78°C hasta que después de 0,5 h se comprobó por cromatografía de capa fina el término de la reacción. Se agregó agua y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificar. MS (m/e): 242,3 (M+H⁺).

25 Etapa 5: Trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

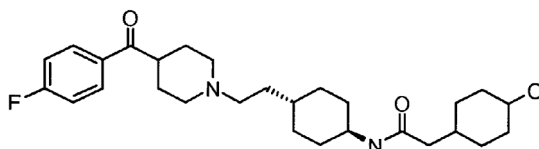
30 Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina hidrocioruro (0,850 g, 3,4 mmoles) con trans[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (0,926 g, 4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,33 g, 6 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 12 horas hasta que la cromatografía de capa fina indicó el término de la reacción. La mezcla se filtró y se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice, empleando CH₂Cl₂ - CH₂Cl₂/MeOH (1-9:1). Las fracciones de producto se concentraron para dar 1,4 g (3,25 mmoles, 93,2% de rendimiento) de un sólido de color amarillo claro. MS (m/e): 433,4 (M+H⁺).

35 Etapa 6: Trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro

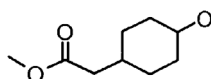
40 Se disolvió trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (1,4 g, 3,24 mmoles) en 2 ml de diclorometano y se añadió HCl 4 N en dioxano (9,7 ml, 38,8 mmoles). La suspensión blanca se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diisopropiléter y se filtró. Los cristales se lavaron con diisopropiléter y se secaron durante 2 horas a 50°C y < 20 mbar para obtener la sal deseada en forma de un sólido blanco (1,2 g, 100%) [MS (m/e): 333,3 (M+H⁺)].

Ejemplo 1

45 **N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida**



50 Etapa 1: (4-Hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo



El compuesto del epígrafe se puede preparar según literatura de la revista de la American Chemical Society (1948), 70, 1898-9 y posterior esterificación del ácido resultante.

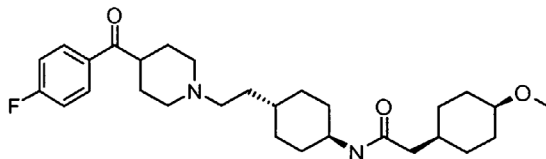
55 Etapa 2: N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida

Se disolvió (4-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo (91 mg, 0,53 mmoles) en 2 ml de diclorometano. Se añadió trimetilsilanolato potásico KOSiMe₃ (90 mg, 0,70 mmoles) y la suspensión se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se agregó trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-

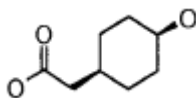
metanona hidrocioruro (130 mg, 0,35 mmoles) (intermedio F) en 1 ml de DMF. Se añadió N,N-diisopropiletamina (180 µl, 1,06 mmoles) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio TBTU (136 mg, 0,42 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se paró con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol 100:0 - > 90:10 gradiente). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (88 mg, 53%), MS: m/e = 473,3/474,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2

N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida

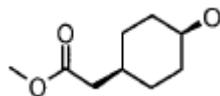


Etapa 1: Ácido cis(4-hidroxi-ciclohexil)-acético



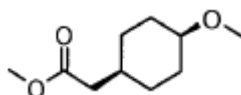
El compuesto del epígrafe se puede preparar según literatura de la revista de la American Chemical Society (1948), 70, 1898-9.

Etapa 2: Cis(4-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo



El éster puede prepararse calentando durante 4 horas a reflujo el correspondiente ácido en metanol y ácido sulfúrico como catalizador.

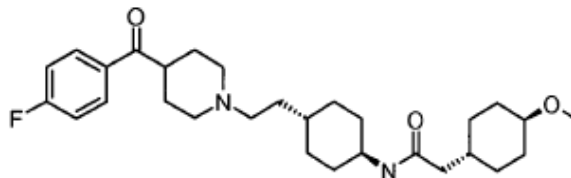
Etapa 3: Cis(4-metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo



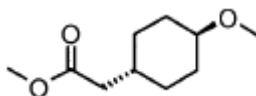
Se disolvió cis(4-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo (500 mg, 2,90 mmoles) en 1,5 ml de DMF y se enfrió a 0-5°C. Se añadió hidruro sódico (190 mg, 4,35 mmoles, al 55%) y yodometano (3,62 ml, 23,2 mmoles) y la mezcla reactiva se agitó durante 4 horas a 0-5°C. La mezcla reactiva se paró con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto crudo (561 mg, cuantitativo) se obtuvo en forma de aceite incoloro y se usó en la siguiente etapa sin purificar.

Etapa 4: N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida

Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: m/e = 487,4/488,3 (M+H⁺), según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro (intermedio F) y cis(4-metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo.

Ejemplo 3**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida**

5

Etapa 1: Trans(4-metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo

10

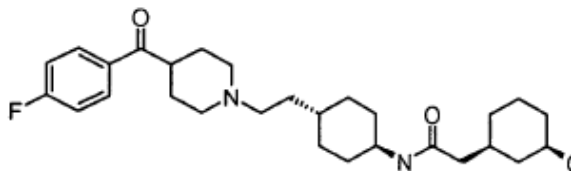
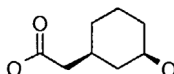
El compuesto del epígrafe se preparó según el ejemplo 2 (etapas 1, 2 y 3).

Etapa 2: N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida

15 Se preparó el compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 487,4/488,3 (M+H^+)$, por formación de sal y acoplamiento amínico del modo descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidroclicloruro (*intermedio F*) y trans(4-metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo.

Ejemplo 4

20

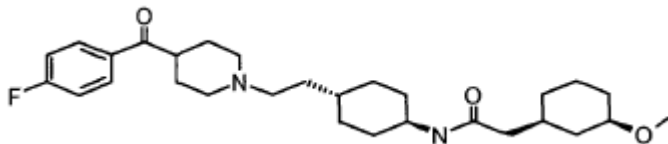
rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acetamida25 Etapa 1: Ácido rac-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acético

30 El compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 157,0 (M+H^+)$, se puede preparar según la literatura de Tetrahedron, 38 (24), 3642-7; 1982, partiendo de ácido 3-hidroxifenilacético.

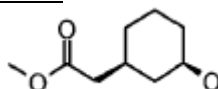
Etapa 2: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acetamida

35 Se disolvió trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidroclicloruro (*intermedio F*) (150 mg, 0,41 mmoles), ácido rac-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acético (103 mg, 0,65 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (210 μ l, 1,22 mmoles) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio [TBTU] (157 mg, 0,049 mmoles) en 1 ml de DMF y se agitó 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla reactiva se paró con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol 100:0 - > 90:10 gradiente). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (123 mg, 64%), MS: $m/e = 473,2/474,1 (M+H^+)$.

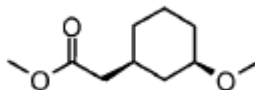
40

Ejemplo 5**rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclohexil)-acetamida**

5

Etapa 1: rac-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo

10 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 2, partiendo de ácido rac-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acético (*ejemplo 4, etapa 1*).

Etapa 2: rac-cis(3-metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo

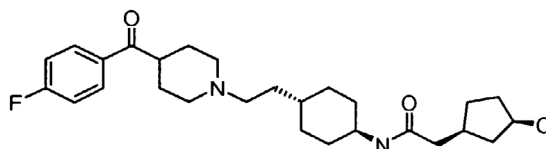
15

El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 3 del ejemplo 2.

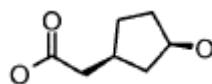
Etapa 3: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclohexil)-acetamida

20

El compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 487,4/488,2$ ($M+H^+$), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro (*ejemplo A*) y rac-cis(3-metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo.

Ejemplo 6**rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida**

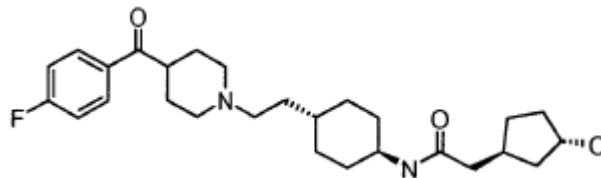
30

Etapa 1: Ácido rac-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acético

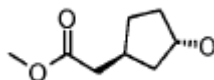
35 El compuesto del epígrafe se puede preparar según la literatura de Helvetica Chimica Acta – vol. 75 (1992) páginas 1945 y 1950.

Etapa 2: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida

40 El compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 459,5/460,4$ ($M+H^+$), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 4, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro (*ejemplo A*) y ácido rac-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acético.

Ejemplo 7**rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida**

5

Etapa 1: rac-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetato de metilo

10 El compuesto del epígrafe se puede preparar según la literatura de Helvetica Chimica Acta – vol. 75 (1992) páginas 1945 y 1950.

Etapa 2: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida

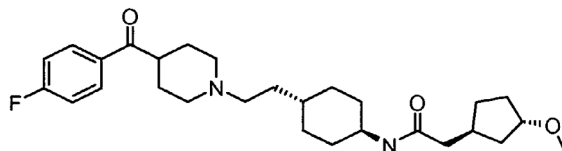
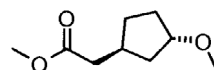
15 Se disolvió rac-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetato de metilo (77 mg, 0,49 mmoles) en 2 ml de THF, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (51 mg, 1,22 mmoles) y la mezcla reactiva se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente orgánico y la mezcla acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 2 N. La mezcla se evaporó a sequedad y se agregó trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (150 mg, 0,41 mmoles) (*ejemplo A*) en 1 ml de DMF. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (350 μ l, 2,03 mmoles) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio [TBTU] (157 mg, 0,49 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se paró con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano / metanol 100:0 - > 90:10 gradiente). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (114 mg, 61%), MS: m/e = 459,3/460,2 (M+H⁺).

20

25

Ejemplo 8**rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**

30

Etapa 1: rac-trans(3-Metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo

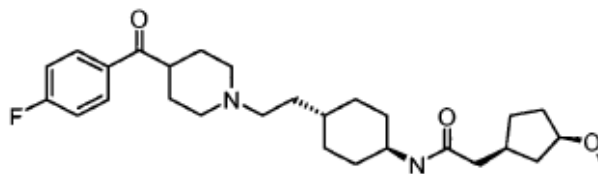
35

El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 3 del ejemplo 2, partiendo de rac-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetato de metilo (*ejemplo 7, etapa 1*).

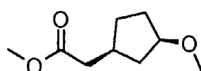
Etapa 2: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida

40

El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 473,2/474,1 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 7, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (*intermedio F*) y rac-trans(3-metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo.

Ejemplo 9**rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**

5

Etapa 1: rac-cis(3-Metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo

10

El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 3 del ejemplo 2, partiendo de rac-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acetato de metilo (*ejemplo 6, etapa 1*).

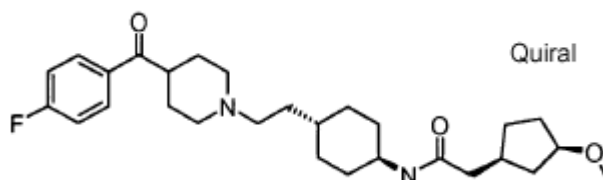
Etapa 2: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida

El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 473,2/474,1 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 7, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (*ejemplo A*) y rac-cis(3-metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo.

20

Ejemplo 10**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**

25

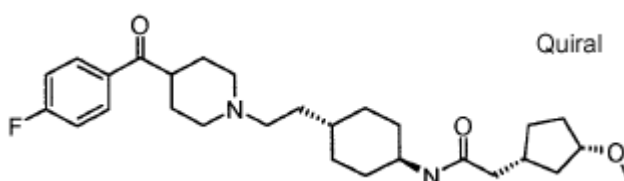


30

El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida (*ejemplo 9*) MS: m/e = 473,3/474,3 (M+H⁺).

Ejemplo 11**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**

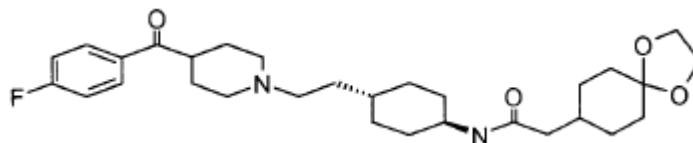
35



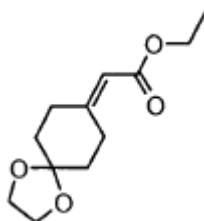
40

El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida (*ejemplo 9*) MS: m/e = 473,3/474,3 (M+H⁺).

Ejemplo 12

2-(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluorobenzoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

5

Etapa 1: (1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-iliden)-acetato de etilo

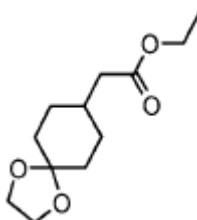
10

Se disolvió fosonoacetato de trietilo (1,14 ml, 7,04 mmoles) en 15 ml de THF y se enfrió a 0-5°C. Se añadió hidruro sódico (310 mg, 7,04 mmoles, al 55%) y la mezcla reactiva se agitó durante 1 hora a 0-5°C. Se agregó gota a gota 1,4-ciclohexanodiona (1,0 g, 6,40 mmoles) disuelta en 10 ml de THF y se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla reactiva se paró con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (heptano / acetato de etilo 90:10 - > 0:100 gradiente). El compuesto deseado se obtuvo en forma de aceite incoloro (1,10 g, 76%), MS: m/e = 227,2 (M+H⁺).

15

Etapa 2: (1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-acetato de etilo

20



Se disolvió (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iliden)-acetato de etilo (1,10 g, 4,86 mmoles) en 30 ml de acetato de etilo y se agitó con 110 mg de Pd/C al 10% bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El producto crudo (1,08 g, 97%) [MS: m/e = 229,3 (M+H⁺)] se obtuvo en forma de líquido incoloro y se usó sin purificar en la siguiente etapa.

25

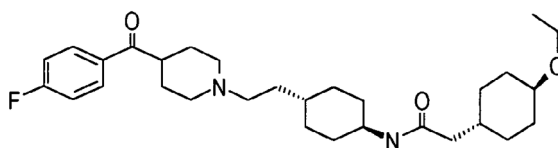
Etapa 3: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluorobenzoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

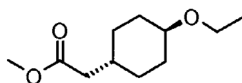
El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 515,4/516,4 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 7, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il)-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (ejemplo A) y (1,4-Dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-acetato de etilo.

30

Ejemplo 13

35

trans-2-(4-Etoxi-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Etapa 1: trans-(4-Etoxi-ciclohexil)-acetato de metilo

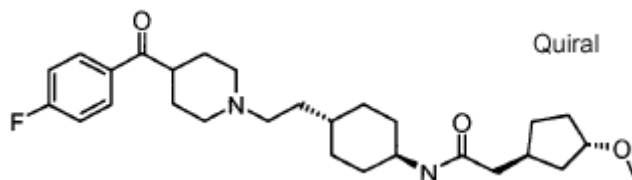
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de las etapas 1, 2 y 3 del ejemplo 2, usando yodetano en vez de yodometano.

Etapa 2: trans-2-(4-Etoxi-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

- 10 El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 501,4/502,4 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro (*intermedio F*) y trans-(4-Etoxi-ciclohexil)-acetato de metilo.

Ejemplo 14

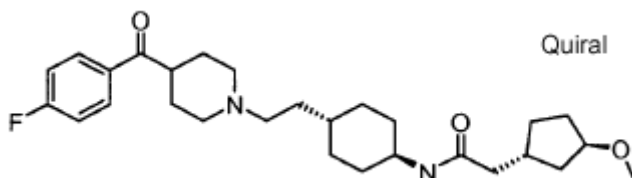
- 15 **N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**



- 20 El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida (*ejemplo 8*) MS: m/e = 473,2/474,2 (M+H⁺).

Ejemplo 15

- N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**

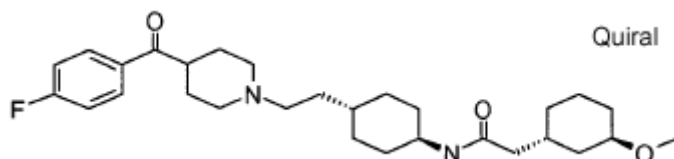


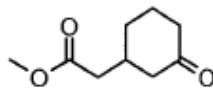
- 30 El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida (*ejemplo 8*) MS: m/e = 473,2/474,2 (M+H⁺).

Ejemplo 16

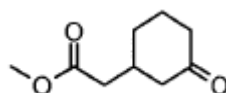
- N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida**

40

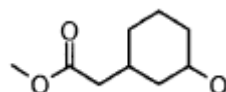


Etapa 1: (3-Oxo-ciclohexil)-acetato de metilo

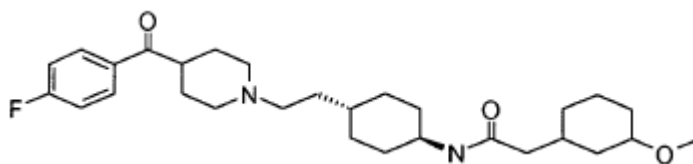
- 5 Se disolvió rac-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo (500 mg, 2,90 mmoles) (*ejemplo 5, etapa 1*) en 2 ml de diclorometano y se añadió perrutenato de tetrapropilamonio [TPAP] (102 mg, 0,29 mmoles) y 4-metilmorfolin-óxido monohidrato (590 mg, 4,35 mmoles). La mezcla reactiva se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró sobre dicalite y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (heptano / acetato de etilo 100:0 - > 50:50 gradiente). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro (240 mg, 48%).

Etapa 2: rac(3-Hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo

- 15 Se disolvió (3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo (240 mg, 1,39 mmoles) en 5 ml de THF y 5 ml de etanol y se enfrió a 0-5°C. Se añadió borohidruro sódico (79 mg, 2,09 mmoles) y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reactiva se paró con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo (240 mg, 100%) se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro y se usó en la siguiente etapa sin purificar.

Etapa 3: rac(3-Metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo

- 25 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 3 del ejemplo 2, partiendo de (3-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo.

Etapa 4: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-Fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metoxi-ciclohexil)-acetamida

- 35 El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 487,2/488,3 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreto (*intermedio F*) y (3-metoxi-ciclohexil)-acetato de metilo.

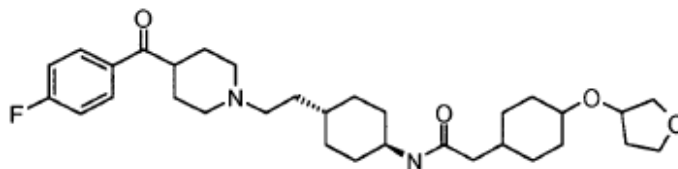
Etapa 5: N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida

- 40 El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl)-2-(3-methoxycyclohexyl)acetamide MS: m/e = 487,2/488,3 (M+H⁺). Nota: el análogo cis se preparó como compuesto principal del modo descrito en el ejemplo 5.

Ejemplo 17

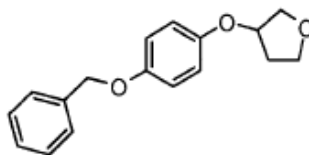
rac-N-trans(4-(2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-acetamida

5



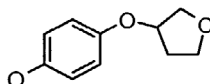
Etapa 1: 3-(4-Benciloxi-fenoxi)-tetrahidrofurano

10



El compuesto del epígrafe se puede preparar según la literatura de Tetrahedron Letters, 2003, 44 (18), p. 3609; partiendo de 4-benciloxifenol y 3-hidroxitetrahidrofurano.

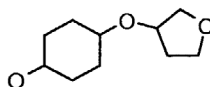
15 Etapa 2: 4-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenol



20

Se disolvió 3-(4-benciloxi-fenoxi)-tetrahidrofurano (1,80 g, 6,66 mmoles) en 30 ml de acetato de etilo y se agitó con 200 mg de Pd/C al 10% en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El catalizador se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (heptano / acetato de etilo 100:0 - > 20:80 gradiente). El compuesto deseado se obtuvo en forma de un sólido marrón claro (900 mg, 75%) MS: m/e = 179,1 (M+H⁺).

25 Etapa 3: 4-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexanol

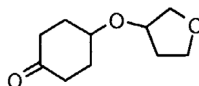


30

Se disolvió 4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenol (900 mg, 5,00 mmoles) en 25 ml de NaOH 0,4 N y se agitó con 500 mg de Rh/C al 5% bajo atmósfera de hidrógeno a 60°C y 4 bar de presión durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración y la solución transparente se acidificó a pH 1 con H₂SO₄ conc. La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo (800 mg, 86%) se obtuvo en forma de un líquido marrón claro y se uso en la siguiente etapa sin purificar.

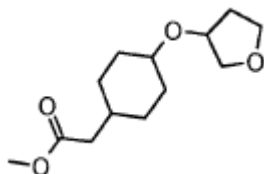
35

Etapa 4: 4-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexanona



40

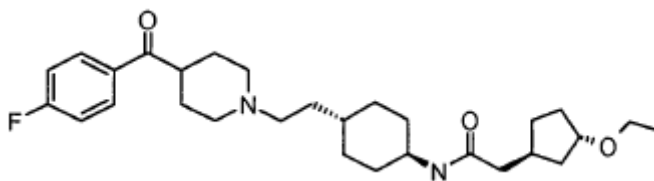
El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 1 del ejemplo 16, partiendo de 4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexanol.

Etapa 5: rac-[4-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-acetato de metilo

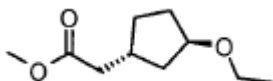
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de las etapas 1 y 2 del ejemplo 12, partiendo de 4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexanona y acetato de trimetilfosfona.

Etapa 6: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-acetamida

- 10 El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 543,6/544,5 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro (*intermedio F*) y [4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-acetato de metilo.

Ejemplo 18**rac-2-(trans-3-Etoxi-ciclopentil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

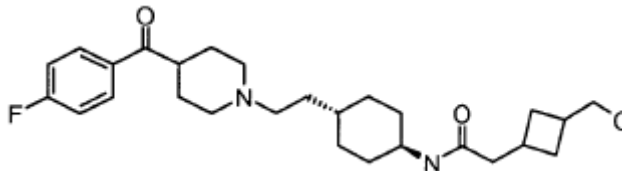
- 20 Etapa 1: rac-(trans-3-Etoxi-ciclopentil)-acetato de metilo

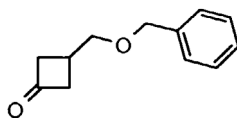


- 25 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 1 del ejemplo 8, usando yodoetano en vez de yodometano.

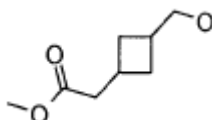
Etapa 2: rac-trans-2-(3-Etoxi-ciclopentil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

- 30 El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 487,5/488,4 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocioruro (*intermedio F*) y rac-(trans-3-etoxi-ciclopentil)-acetato de metilo.

Ejemplo 19**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetamida**

Etapa 1: 3-Benciloximetil-ciclobutanona

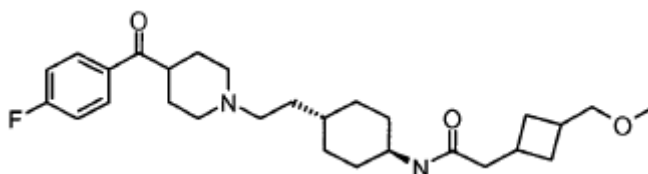
5 El compuesto del epígrafe se puede preparar según la literatura de la patente WO2006063281.

Etapa 2: cis/trans(3-Hidroximetil-ciclobutil)-acetato de metilo

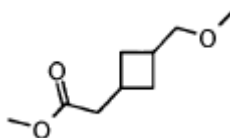
10 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de las etapas 1 y 2 del ejemplo 12, partiendo de 3-benciloximetil-ciclobutanona y acetato de trimetilfosfona.

Etapa 3: N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetamida

15 El compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 459,4 (M+H^+)$, se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (*intermedio F*) y cis/trans(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetato de metilo.

Ejemplo 20**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida**

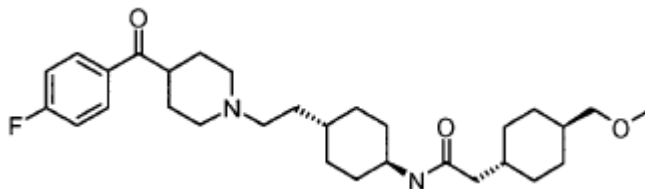
25 Etapa 1: cis/trans(3-Metoximetil-ciclobutil)-acetato de metilo



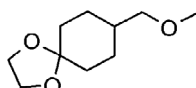
30 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de la etapa 1 del ejemplo 8, partiendo de cis/trans(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetato de metilo (*ejemplo 19, etapa 2*).

Etapa 2: N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoíl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida

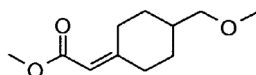
35 El compuesto del epígrafe, MS: $m/e = 473,3 (M+H^+)$, se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (*intermedio C*) y cis/trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetato de metilo.

Ejemplo 21**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoximetil-ciclohexil)-acetamida**

5

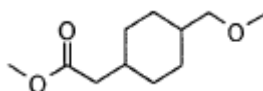
Etapa 1: 8-Metoximetil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano

10 Se metila 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (2 g, 1 mmol) (comercialmente disponible o preparado como en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13 (23), 6309-6323; 2005) con MeI (1,81 ml, 29 mmoles) y NaOH (0,813 g, 20 mmoles) en tetrahidrofurano para obtener, tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente, 1,4 g (7,8 mmoles) del compuesto deseado. MS (m/e): = 187,3 (M+H⁺).

15 Etapa 2: (4-Metoximetil-ciclohexiliden)-acetato de metilo

20 Se obtuvo 4-metoximetil-ciclohexanona tratando 8-metoximetil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (1,45 g, 8 mmoles) con HCl 1 N (15,6 ml, 16 mmoles) en acetona (35 ml). Se eliminó la acetona y el producto se extrajo con diclorometano. La 4-metoximetil-ciclohexanona cruda se disolvió en 1 ml de dimetoxietano y se agregó a una mezcla previamente preparada mediante la adición de n-BuLi (3,54 ml, 6 mmoles) a dietilfosonoacetato de metilo (1,03 g, 5 mmoles) en DME, agitando durante 10 minutos a 0°C. Al cabo de 2 horas se detecta por cromatografía de capa fina la formación de (4-metoximetil-ciclohexiliden)-acetato de metilo (0,552 g, 2,7 mmoles). MS (m/e): = 199,1 (M+H⁺).

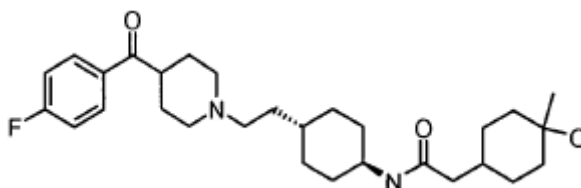
25

Etapa 3: cis/trans(4-Metoximetil-ciclohexil)-acetato de metilo

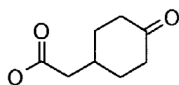
30 Preparado a partir de (4-metoximetil-ciclohexiliden)-acetato de metilo (0,550 g, 3 mmoles) por hidrogenación, con el uso de Pd/C (al 10%) (0,295 g, 0,3 mmoles) en acetato de etilo (15 ml). Mezcla cis/trans 1/3.

Etapa 4: N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoximetil-ciclohexil)-acetamida

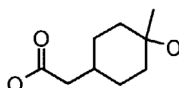
35 El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 501,3 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreto (*intermedio F*) y (4-metoximetil-ciclohexil)-acetato de metilo. El diastereoisómero trans puro se obtuvo por cristalización, empleando diisopropiléter.

40 **Ejemplo 22****N-trans(4-{2-[4-(4-Fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis/trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**

45

Etapa 1: Ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético

5 Preparado por hidrólisis del (4-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo con LiOH.

Etapa 2: Ácido (4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acético

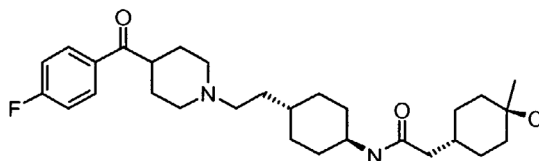
10 Preparado mediante un exceso de MeMgBr (26 mmoles) en THF (20 ml) con ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético (13 mmoles), tal como se describe en el Journal of American Society 93 (1), 1971, 121-129.

Etapa 3: N-trans(4-{2-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis/trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida

15 El compuesto, MS: m/e = 487,5 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 4, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (*intermedio F*) y ácido (4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acético.

Ejemplo 23

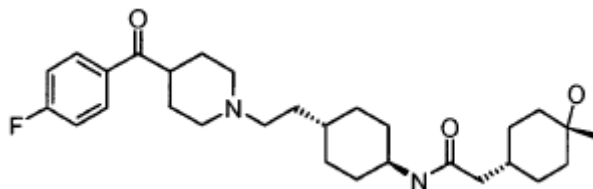
25 **N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**



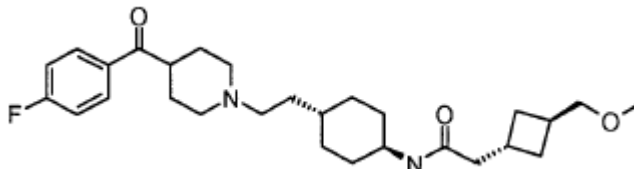
30 El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis/trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida (*ejemplo 22*) MS (m/e): 487,5 (M+H⁺).

Ejemplo 24

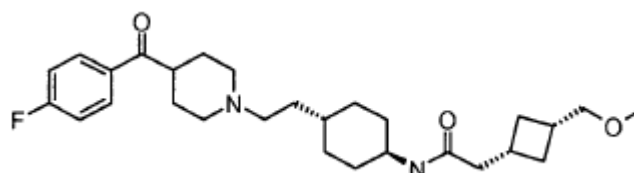
35 **N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**



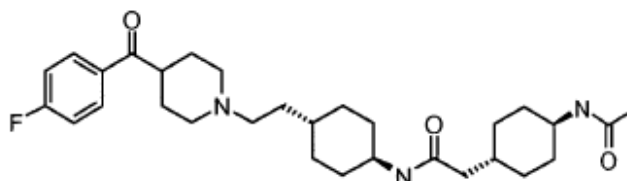
40 El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis/trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida (*ejemplo 22*) MS (m/e): 487,5 (M+H⁺).

Ejemplo 25**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida**

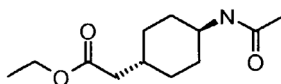
5 El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida (*ejemplo 20*) MS (m/e): 473,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 26**N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida**

15 El compuesto del epígrafe se obtuvo por la separación mediante una columna quiral (chiralpak AD) de la N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida (*ejemplo 20*) MS (m/e): 473,2 (M+H⁺).

20 Ejemplo 27**2-trans(4-acetilamino-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

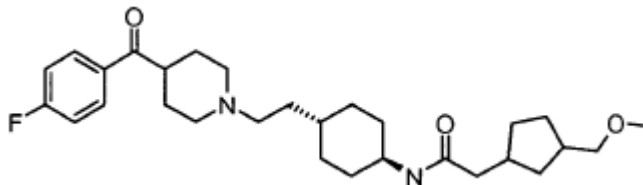
25 Etapa 1: trans-(4-Acetilamino-ciclohexil)-acetato de etilo



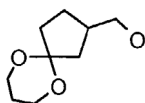
30 Se disolvió trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo hidrocloreto (1,0 g, 4,51 mmoles) (*ejemplo A, etapa 2*) en diclorometano y se añadió trietilamina (1,89 ml, 13,5 mmoles). Se agregó gota a gota cloruro de acetilo (0,35 ml, 4,96 mmoles) y la mezcla reactiva se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se paró con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo (804 mg, 78%) [MS: m/e = 228,3/229,3 (M+H⁺)] se obtuvo en forma de un sólido blanco y se usó sin purificar en la siguiente etapa.

Etapa 2: 2-trans(4-Acetilamino-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

40 El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 514,3 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 7 a partir de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreto (*intermedio F*) y trans-(4-acetilamino-ciclohexil)-acetato de etilo.

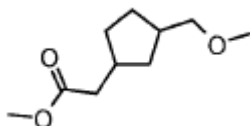
Ejemplo 28**rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**

5

Etapa 1: (1,4-Dioxa-espiro[4,5]non-7-il)-metanol

10

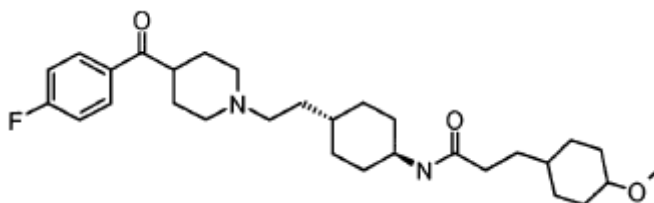
El compuesto del epígrafe se puede preparar en dos etapas, partiendo de 3-oxo-1-ciclopentancarboxilato de etilo en benceno que contiene propilenglicol, para el 6,10-dioxa-espiro[4,5]decan-2-carboxilato de etilo. La reducción del éster se realizó con LiAlH_4 , de modo similar al descrito en Synthetic Communications, 18 (15), 1988, 1883-1890.

15 Etapa 2: rac-(3-Metoximetil-ciclopentil)-acetato de metilo20

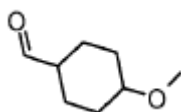
El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de las etapas 1, 2 y 3 del ejemplo 21, partiendo de (1,4-dioxa-espiro[4,5]non-7-il)-metanol. MS: m/e = 187,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 3: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida25

El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 487,4 ($\text{M}+\text{H}^+$), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreto (*intermedio F*) y rac-(3-metoximetil-ciclopentil)-acetato de metilo.

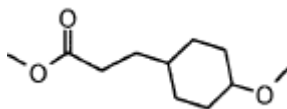
Ejemplo 2930 **rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-propionamida**Etapa 1: 4-Metoxi-ciclohexancarbaldehído

35



El compuesto del epígrafe se puede preparar conforme a la literatura de la patente DE 3718870.

Etapa 2: rac-3-(4-Metoxi-ciclohexil)-propionato de metilo



- 5 El compuesto del epígrafe se preparó según el método general de las etapas 1 y 2 del ejemplo 12, partiendo de 3-(4-metoxi-ciclohexil)-propionato de metilo y acetato de trimetilfosfona.

Etapa 3: rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-propionamida

- 10 El compuesto del epígrafe, MS: m/e = 501,0/502,2 (M+H⁺), se preparó según el método general de la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il)-(4-fluorofenil)-metanona hidrocloreuro (ejemplo A) y rac-3-(4-metoxi-ciclohexil)-propionato de metilo.

Ejemplo A

- 15 Se pueden elaborar de manera convencional tabletas recubiertas que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Por tableta	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K 30	12,5 mg	15,0 mg
Almidón glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350 mg
Recubrimiento:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 20 El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina, y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con almidón glicolato sódico y estearato magnésico, y se comprime para formar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento arriba citado.

Ejemplo B

- 25 Se pueden elaborar de manera convencional cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan, y con la mezcla se rellenan cápsulas de tamaño 2.

30 **Ejemplo C**

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato sódico	para obtener un pH final de 7
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Ejemplo D

Se pueden elaborar de manera convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los siguientes ingredientes:

Contenido de la cápsula	
Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerina al 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

- 5 El ingrediente activo se disuelve en una mezcla fundida de los demás ingredientes y con la mezcla resultante se rellenan cápsulas de gelatina blanda de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

10 Ejemplo E

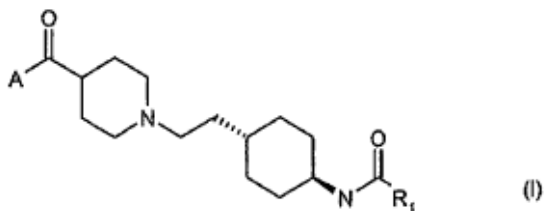
Se pueden elaborar de manera convencional sobres que contengan los siguientes ingredientes:

Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa fina en polvo	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato magnésico	10,0 mg
Aditivos saborizantes	1,0 mg

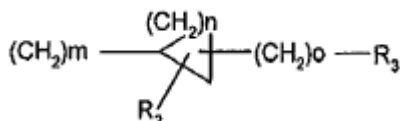
- 15 El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en sobres.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 donde
R₁:



10 A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno hasta cinco sustituyentes elegidos del grupo formado por ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

m es 1, 2 o 3;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

o es 0, 1 o 2;

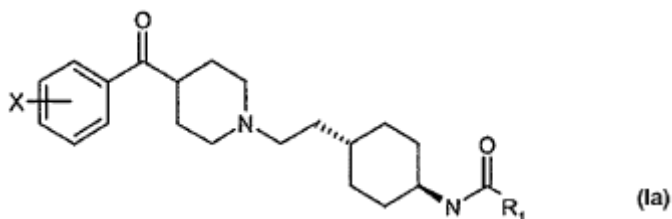
R₂ se escoge del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

15 R₃ se escoge del grupo formado por hidrógeno, con la condición de que R₂ ≠ hidrógeno; hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, oxo, -NH(CO)-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇ y -O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

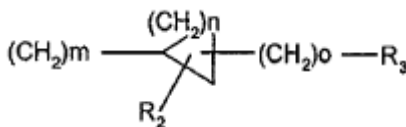
así como a sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

20 con la condición de quedar excluidas la N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil-2-ciclopropil-acetamida y la 2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(3,4-difluorobenzóil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida.

2. Un compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 1:



25 donde
R₁:



30 X es halógeno;

m es 1 o 2;

n es 2, 3 o 4;

o es 0 o 1;

R₂ se escoge del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

35 R₃ se escoge del grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, oxo, -NH(CO)-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇ y -O-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 2:

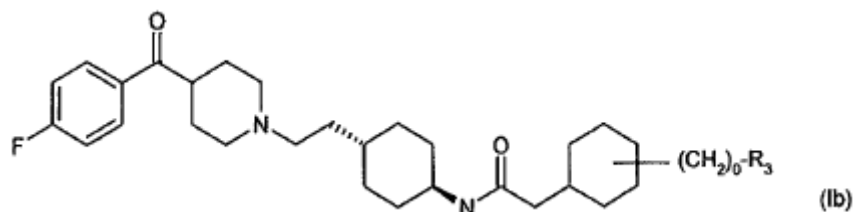
donde

40 R₂ es H o metilo;

R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, y R₂ y -(CH₂)_o-R₃ están unidos al mismo átomo de carbono del cicloalquilo;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (Ib) según la reivindicación 1:



donde

o es 0 o 1; y

R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

5 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

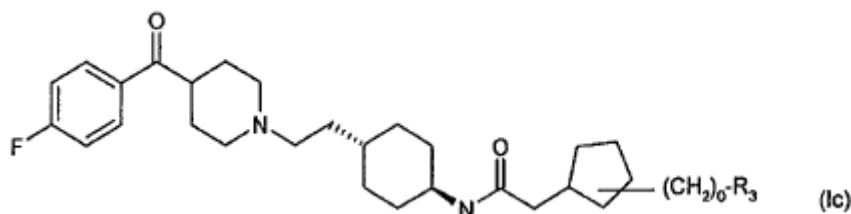
5. Un compuesto de fórmula (Ib) según la reivindicación 4.

donde o es 0;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

6. Un compuesto de fórmula (Ic) según la reivindicación 1:



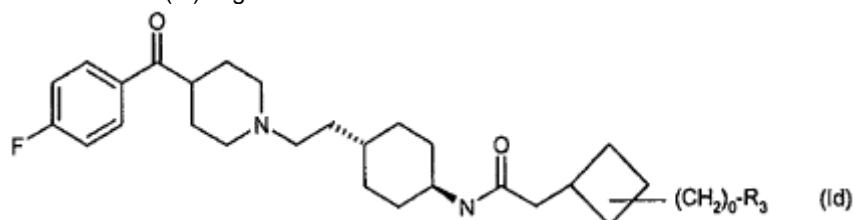
donde

o es 0 o 1; y

R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

15 así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (Id) según la reivindicación 1:



20 donde

o es 0 o 1; y

R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 8. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, escogido de grupo formado por:

N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,

N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,

N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,

30 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,

rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoxi-ciclohexil)-acetamida,

rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,

rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,

rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,

35 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida

o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,

N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida

o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,

40 2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,

trans-2-(4-etoxi-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,

N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida

o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,

N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida

- o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-acetamida,
 5 rac-2-(trans-3-etoxi-ciclopentil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis/trans(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans(4-metoximetil-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis/trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida,
 10 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida o
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida
 o N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida,
 15 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida,
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cis(3-metoximetil-ciclobutil)-acetamida,
 2-trans(4-acetilamino-ciclohexil)-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metoxi-ciclopentil)-acetamida, y
 rac-N-trans(4-{2-[4-(4-fluorobenzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-propionamida.
- 20 **9.** Un medicamento que contenga uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y
 excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cognitivos, adicción a
 las drogas, depresión, ansiedad, drogodependencia, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos,
 incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que
 implican paranoia y delirios.
- 25 **10.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, así como su sal farmacéuticamente aceptable,
 para usar en el tratamiento y/o la prevención de trastornos cognitivos, adicción a las drogas, depresión, ansiedad,
 drogodependencia, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia, trastornos
 esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que implican paranoia y delirios.
- 30 **11.** El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, así como su sal farmacéuticamente
 aceptable, para elaborar medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos, adicción a
 las drogas, depresión, ansiedad, drogodependencia, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos,
 incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que
 35 implican paranoia y delirios.