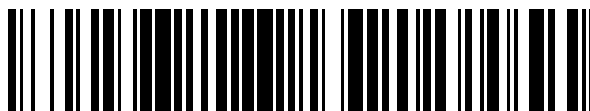


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 712**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09782999 .8**
96 Fecha de presentación: **15.09.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2344482**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2011**

54 Título: **Derivados de benzo(D)-isoxazol-3-il-piperazina de utilidad como moduladores de receptores de dopamina D3**

30 Prioridad:
23.09.2008 EP 08164903

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
GOBBI, LUCA;
JAESCHKE, GEORG;
RODRIGUEZ SARMIENTO, ROSA MARIA y
STEWART, LUCINDA

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 391 712 T3

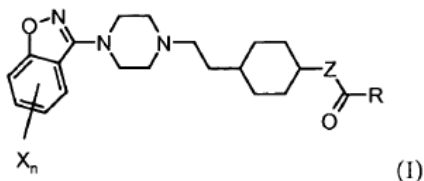
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 benzo(D)-isoxazol-3-il-piperazina de utilidad como moduladores de receptores de dopamina D3.

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

10



15 en donde,

X, es, de una forma independiente la una con respecto a la otra, flúor ó cloro;

n, es 1 ó 2;

Z, es -NH- u -O-;

20 R, es alquilo C₁₋₆, en donde, alquilo C₁₋₆, se encuentra opcionalmente sustituido por -CONH₂, cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, ó heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

Hidroalquilo C₁₋₆;

Alcoxi C₁₋₆;

Cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 a 6 miembros; ó

25 Heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

en donde, el cicloalquilo monocíclico de (con) 3 a 6 miembros y el heterocicloalquilo monocíclico de (con) 4 a 6 miembros, se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

30

así como a las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de la fórmula (I), tienen afinidad para los receptores D3 de la dopamina y, así, de este modo, éstos son de utilidad en el tratamiento de condiciones, en donde, la modulación, especialmente, el antagonismo / inhibición de los receptores D3, es beneficiosa para, por ejemplo, tratar la dependencia a las drogas o como agentes antipsicóticos.

35

Antecedentes y trasfondo de la invención

40 La dopamina, es un neurotransmisor mayor de catecolamina, el cual se encuentra involucrado en la regulación de una variedad de funciones, las cuales incluyen a la emoción, la cognición, las funciones motrices, y el refuerzo positivo, (Purves, D. et al. (2004) Neuroscience. Sinauer, Tercera Edición, Sunderland, Massachusetts).

Las actividades biológicas de la dopamina, se encuentran mediatizadas a través de los receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) y en el ser humano, se han identificado cinco diferentes receptores de dopamina D₁-D₅, en donde, los receptores semejantes a D₂ (D₂, D₃ y D₄), se acoplan a la proteína G, G_{oi} (Missale, C. et al.. (1998) Dopamine receptors: from structure to function, - Receptores de dopamina: Desde la estructura a la función -,

45

Physiol. Rev. 78, 189-225). El receptor de dopamina D₃, se expresa, de la forma más alta, en el núcleo accumbens (Gurevich, E. V., Joyce, J. N. (1999) Distribution of dopamine D₃ receptor expressing neurons in the human

50

forebrain: comparison con D₂ receptor expressing neurons, - Distribución de las neuronas que expresan el receptor de dopamina D₃, en el prosencéfalo humano: Comparación con las neuronas que expresan el receptor de la dopamina D₂ -, Neuropsychopharmacology 20, 60-80), y se propone que modular la trayectoria mesolímbica de proyecciones neuronales desde el área tegmental, el hipocampo y la amígdala del núcleo accumbens, que se proyecta hacia los córtices cingulados así como a varios núcleos talámicos. Se cree que, el circuito límbico, es

55

importante, para el comportamiento emocional y, así, de este modo, se propone el hecho de que, los antagonistas de los receptores D₃, modulan los síntomas psicóticos, tales como las alucinaciones, las delusiones, y trastorno del pensamiento (Joyce, J. N. y Millan, M. J., (2005) Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents, -

60

Antagonistas del receptor de dopamina D₃, como agentes terapéuticos -, Drug Discovery Today, 1 Jul, Volumen 10, N°. 13, 917-25), mientras que, estos antagonistas, escatiman el sistema extrapiramidal estriado de la D₂ (asociado con la inducción de EPS). Adicionalmente, además, se ha reportado el hecho de que, los pacientes esquizofrénicos ingenuos a las drogas, muestran unos niveles alterados de la expresión del receptor D₃ (Gurevich, E. V. et al. (1997) Mesolimbic dopamine D₃ receptors and use of antipsychotics in patients con schizophrenia. A postmortem study, -

65

Receptores de dopamina D₃ mesolímbica y el uso de antipsicóticos, en pacientes con esquizofrenia. Un estudio postmortem. - Arch. Gen. Psychiatry 54, 225-232), y liberación de la dopamina (Laruelle, M. (2000) Imaging dopamine dysregulation in schizophrenia: implication for treatment. Presented at Workshop Schizophr.: Pathol. Bases and Mech. Antipsychotic Action, Chicago, - Interpretación de imágenes de la desregularización de la

dopamina en la esquizofrenia: implicación para el tratamiento. Presentado en el Seminario sobre Esquizofrenia: Patología, Bases y Acción Mecánica Antipsicótica, Chicago), indicando el hecho de que, la homeostasis perturbada de la dopamina, juega un rol interpretativo importante en la etiología de los síntomas de la esquizofrenia. Los ligandos del receptor de dopamina D₃, se describen en J.Med.Chem. 2002, 45, 5727-5735.

5

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son de utilidad para el tratamiento de todos los aspectos de la dependencia de las drogas, incluyendo al consumo de drogas, reincidencia en el comportamiento de búsqueda de drogas, después de la abstinencia, y en eliminación de los síntomas procedentes de las drogas de abuso, tales como el alcohol, la cocaína, los opiatos, la nicotina, las benzodiazepinas, y la inhibición de la tolerancia inducida por opioides, así como para el tratamiento del ansia de drogas. Es también de utilidad, como un agente antipsicótico, como por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia, los trastornos esquizofrénicos, los enfermedades esquizofreniformes, las depresión psicótica (término éste, el cual incluye la depresión bipolar, la depresión unipolar, los episodios depresivos mayores, individuales o recurrentes, con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio postpartum, trastornos afectivos estacionales y distimia, trastornos depresivos resultantes de una condición médica general, incluyendo, pero de no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al infarto de miocardio, la diabetes, el malparto o aborto), los trastornos de la ansiedad, (los cuales incluyen a la ansiedad generalizada, y a los trastornos de la social) la manía, la manía aguda, los trastornos paranoides y los trastornos delusionales. Los compuestos, son también de utilidad para el tratamiento de una familia de trastornos relacionados, a los cuales se les hace referencia como trastornos somatoformes, así como para el tratamiento de la eyaculación prematura.

25 Los compuestos, son adicionalmente de utilidad para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), adicción (cese de fumar, cocaína y otros) y trastornos obsesivo-compulsivos (OCD).

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

30

Los compuestos de la fórmula (I), pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, y éstos puede existir en forma de enantiómeros óptimamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros óptimamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas óptimamente activas, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente quirál o eluyente). La presente invención, abarca a todas estas formas.

35

40

Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, pueden derivatizarse en grupos funcionales, para proporcionar derivados, los cuales son capaces de convertirse, de nuevo, en su compuesto progenitor, de origen, in vivo. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, los cuales son capaces de producir los compuestos progenitores de origen de la fórmula general (I), in vivo, se encuentran también dentro del ámbito de la presente invención.

45

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alquilo C₁₋₆", significa una porción de hidrocarburo, saturado, lineal o ramificado, monovalente, consistente únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tienen únicamente de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo y por el estilo. Los grupos alquilo preferidos, son grupos con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo mayormente preferidos, son metilo y etilo.

50

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el grupo "alquilo C₁₋₆" opcionalmente sustituido por -CONH₂, cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, ó hirocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, significa, de una forma preferible, CONH₂-metilo, ciclopropil-metilo, y metoxi-ciclohexil-metilo.

55

El término "halógeno", significa cloro (cloro, Cl), yodo (yodo, I), flúor (fluoro, F) y bromo, Br). Los halógenos preferidos, son flúor, cloro y bromo, siendo más preferidos el flúor y el cloro, y siendo, de una forma mayormente preferible, el flúor.

El término "alcoxi C₁₋₆", significa un grupo -O-R', en donde, R', es alquilo C₁₋₆, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Se prefiere el metoxi-etilo.

60

El término "haloalquilo C₁₋₆", significa un grupo alquilo, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo, se encuentra reemplazado por un átomo de

halógeno, de una forma más preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Los ejemplos de haloalquilo, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, ó n-hexilo, en donde, uno o más átomos de hidrógeno, se encuentran reemplazados por un átomo o átomos de Cl, F, Br ó I, así, como aquéllos grupos de haloalquilo específicamente ilustrados mediante los ejemplos facilitados posteriormente, abajo. De entre los grupos haloalquilo preferidos, se encuentran el monofluoro-, difluoro- ó trifluoro-metilo, ó -propilo, como por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo. Se prefiere el fluorometilo.

El término "hidroxialquilo C₁₋₆" significa un grupo HO-R", en donde, R", es alquilo C₁₋₆", de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Se prefiere el hidroximetilo.

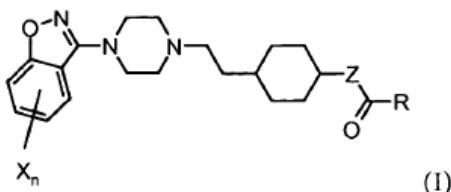
La frase "cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros", se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico, saturado, monovalente, de 3 a 6 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo. Los ejemplos preferidos son, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El mayormente preferido, es el ciclopropilo.

La frase "heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros", se refiere a un sistema de anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, que contiene uno, dos, o tres heteroátomos de anillo, seleccionados de entre N, O ó S, siendo, los átomos de anillo restantes, átomos de carbono. Se prefieren los heterocicloalquilos, monocíclicos, de 5 ó 6 miembros. "Heterocicloalquilo", puede encontrarse insustituido o sustituido, de la forma que se ha descrito aquí, en este documento. Se prefiere el tetrahidropirranilo.

Los términos "sal farmacéuticamente aceptable" y "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables", abarca a sales con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo.

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más", significa desde un sustituyente hasta el mayor número posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un átomo de hidrógeno, hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes. A dicho efecto, se prefieren uno, dos ó tres sustituyentes.

En detalle, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general (I),



en donde,

X, es, de una forma independiente la una con respecto a la otra, flúor ó cloro;

n, es 1 ó 2;

Z, es -NH- u -O-;

R, es alquilo C₁₋₆, en donde, alquilo C₁₋₆, se encuentra opcionalmente sustituido por -CONH₂, cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, ó heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

Hidroxialquilo C₁₋₆;

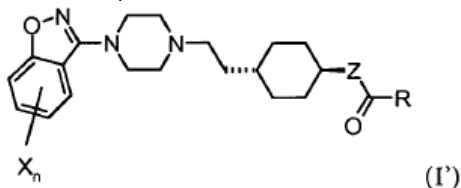
Alcoxi C₁₋₆;

Cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 a 6 miembros; ó

Heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

en donde, el cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros y el heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆; así como las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

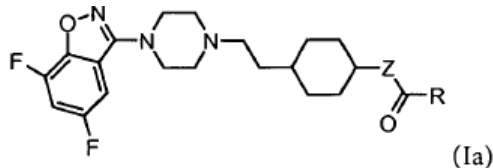
En una forma preferida de presentación, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I'),



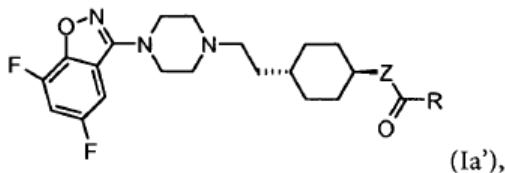
en donde, R, X, Z y n, se definen de la misma forma que se han definido anteriormente, arriba.

Se da una preferencia especial, a los compuestos de las fórmulas (Ia) ó (Ia'):

5



10



15

en donde, Z y R, se definen de la misma forma que se han definido anteriormente, arriba.

Se da una preferencia especial, a los compuestos de la fórmula (Ia'), seleccionados de entre el grupo consistente en:

20

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida;

25

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida;

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;

30

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-acetamida;

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;

35

2-Ciclopropil-N-(trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;

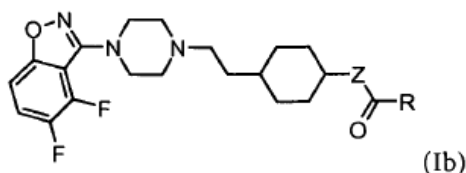
(Trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-malonamida.

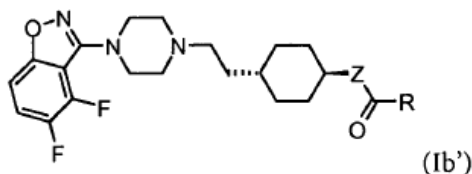
40

Se le da una especial preferencia, a los compuestos de la fórmula (Ib) ó (Ib'):

45



50



55

en donde, Z y R, se definen de la misma forma que se han definido anteriormente, arriba.

Se da una preferencia especial, a los compuestos de la fórmula (Ib'), seleccionados de entre el grupo consistente en:

60

N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida y

N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida.

65

En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, X es, de una forma independiente la una con respecto a la otra, flúor ó cloro.

- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, X, es flúor.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, X, es cloro.
- 5 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, n, es 1 ó 2.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, Z, es -NH- u -O-.
- 10 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, Z, es -NH-.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, Z, es -O-.
- 15 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, n, es 1.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde, n, es 2.
- 20 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es alquilo C₁₋₆, en donde, alquilo C₁₋₆, se encuentra opcionalmente sustituido por -CONH₂, cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, ó heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;
- 25 Hidroxialquilo C₁₋₆;
Alcoxi C₁₋₆;
Cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 a 6 miembros; ó
Heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;
- 30 en donde, el cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros y el heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halo, hidroxil, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;
- 35 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es metilo, hidroxil-metilo, metoxil-metilo, metoxil-etilo, metoxil-ciclohexil-metilo, etilo, ciclopropil-metilo, tetrahidropiraniol ó CONH₂-metilo.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es alquilo C₁₋₆.
- 40 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es metilo.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es etilo.
- 45 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es alquilo C₁₋₆ sustituido por -CONH₂.
- 50 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es CONH₂-metilo.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es alquilo C₁₋₆, sustituido por 3 a 6 miembros de cicloalquilo monocíclico.
- 55 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es ciclopropil-metilo.
- 60 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es alquilo C₁₋₆, sustituido por cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, sustituido por halo.
- 65 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es alquilo C₁₋₆, sustituido por cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, sustituido por hidroxil.
- En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es

En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, sustituido por haloalquilo C₁₋₆.

5 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, sustituido por hidroxialquilo C₁₋₆.

10 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, sustituido por alcoxi C₁₋₆.

15 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, sustituido por halo.

20 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, sustituido por hidroxí.

25 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, sustituido por alquilo C₁₋₆.

En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, sustituido por haloalquilo C₁₋₆.

30 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, sustituido por hidroxialquilo C₁₋₆.

35 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, encontrándose, dicho cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, sustituido por alcoxi C₁₋₆.

40 En una forma de presentación, la invención, se refiere a compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', en donde, R, es heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros.

45 Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a un medicamento, el cual contiene los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y / o la prevención de los trastornos cognitivos, la adición a las drogas, la depresión, la ansiedad, la dependencia a las drogas, las demencias, el fallo de la memoria, los trastornos psicóticos, comprendiendo a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, la manía, la depresión psicótica, las psicosis, comprendiendo a la paranoia y las delusiones, el trastorno de la hiperactividad con déficit de atención, la adicción y el trastorno obsesivo-convulsivo.

50 Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a un medicamento, el cual contiene los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento y / o la prevención de los trastornos cognitivos, la adición a las drogas, la depresión, la ansiedad, la dependencia a las drogas, las demencias, el fallo de la memoria, los trastornos psicóticos, comprendiendo a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, la manía, la depresión psicótica, las psicosis, comprendiendo a la paranoia y las delusiones, el trastorno de la hiperactividad con déficit de atención, la adicción y el trastorno obsesivo-convulsivo.

55 Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a un medicamento, el cual contiene los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y / o la prevención de los trastornos cognitivos, la adición a las drogas, la depresión, la ansiedad, la dependencia a las drogas, las demencias, el fallo de la memoria, los trastornos psicóticos, comprendiendo a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, la manía, la depresión psicótica, las psicosis, comprendiendo a la paranoia y las delusiones, el trastorno de la hiperactividad con déficit de atención, la adicción y el trastorno obsesivo-convulsivo.

65 Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a composiciones que contienen los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', para el tratamiento de la esquizofrenia, los trastornos cognitivos y la adición a las drogas.

Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a un procedimiento para la fabricación de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ia', Ib, Ib', de la forma que se éstas se han definido anteriormente, arriba.

5 Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula (I), para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

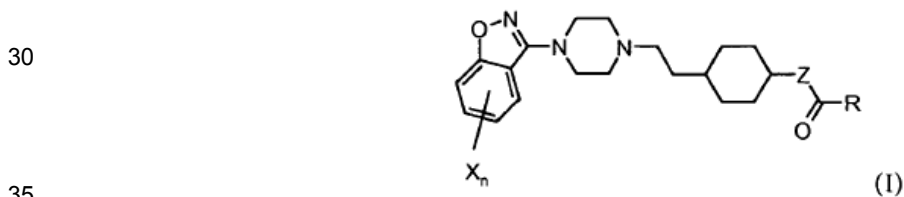
Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a un compuesto de la fórmula (I), para el tratamiento o la prevención de las enfermedades relacionadas con el receptor D3.

10 La preparación de compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, puede llevarse a cabo mediante rutas secuenciales o sintéticas. Las síntesis de la invención, se muestran en los esquemas que se facilitan a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen el significado proporcionado aquí, en este documento, a menos de que se indique de forma contraria.

15 En mayor detalle, los compuestos de la fórmula (I), pueden fabricarse mediante los procedimientos que se facilitan abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se facilitan en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas de reacción individuales, son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica.

20 Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos facilitados abajo, a continuación, o bien mediante los procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción, o bien en los ejemplos, o bien mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

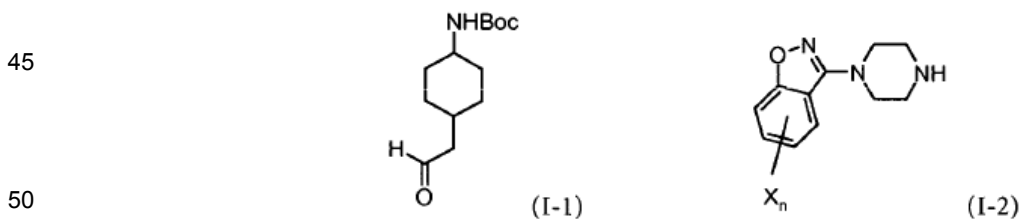
Una forma preferida de presentación del procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)



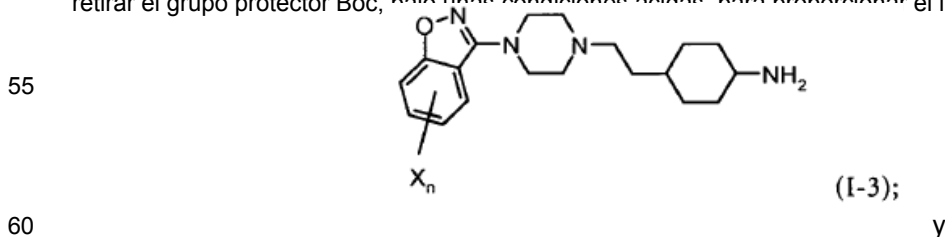
en donde, Z, es NH y, R, X, y n, tienen los significados proporcionados anteriormente, arriba,

comprende una de las siguientes etapas:

40 a) aminación reductora del aldehído de la fórmula (I-1) con 3-piperazin-1-il-1,2-benzisoxazol de la fórmula (I-2), en presencia de un agente reductor, y



retirar el grupo protector Boc, bajo unas condiciones ácidas, para proporcionar el intermediario de la fórmula (I-3)



b) acoplamiento del intermediario de amina de la fórmula (I-3), con un ácido carboxílico R-COOH, ó cloruro de ácido R-COCl, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

65 La capacidad de los compuestos, para unirse a los receptores D₃, se determinó mediante la utilización de unión de radioligandos a los receptores clonados, selectivamente expresados en células HEK-293 EBNA.

Datos biológicos

Preparación de membranas para receptores D₃ humanos

5 Se procedió a transfectar, de forma transitoria, células HEK-293 EBNA, con plásmidos de expresión que codificaban para el receptor de dopamina D₃ humano. Las células, se recolectaron 48 horas post-transfección, se lavaron tres veces con PBS frío, y se almacenaron, a una temperatura de -80°C, previamente a su uso. El gránulo, se suspendió en tampón 50 mM Tris-HCl, que contenía 10 mM EDTA (pH 7,4) y éste se homogeneizó con un Polytron (Kinematica AG, Basel, Suiza), durante un transcurso de tiempo de 20 – 30 segundos, a una velocidad angular de 12,000 revoluciones por minuto. Después de centrifugación a 48,000 X g, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 4°C, el gránulo, se resuspendió en tampón 10 mM Tris-HCl, frío, que contenía 0,1 mM EDTA (pH 7,4), éste se homogeneizó, y se centrifugó, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba. Este gránulo, se resuspendió en un reducido volumen de tampón 10 mM Tris-HCl, enfriado con hielo, y que contenía 0,1 mM EDTA (pH 7,4), y se homogeneizó con Polytron, durante un transcurso de tiempo de 20 – 30 segundos, a una velocidad angular de 12,000 revoluciones por minuto. El contenido de proteína de este homogeneizado, se determinó con el ensayo de proteínas Bio-Rad (Bradford) Protein Assay (Biorad Laboratories GmbH, München, Alemania), en concordancia con las instrucciones del fabricante, utilizando gamma-globulina en el patrón estándar. Este homogeneizado, se almacenó a una temperatura de -80°C, en alícuotos, y se descongeló inmediatamente, previamente a su uso.

20 Condiciones del ensayo de unión de radioligandos

Los alícuotos de las preparaciones de membranas, se descongelaron a la temperatura ambiente, y se resuspendieron en tampón de ensayo (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, pH=7,4), se homogeneizaron con un Polytron, durante un transcurso de tiempo de 20 - 30 segundos, a una velocidad angular de 12,000 revoluciones por minuto, y se ajustaron a una concentración final de aproximadamente 7,4 µg proteína / pozo.

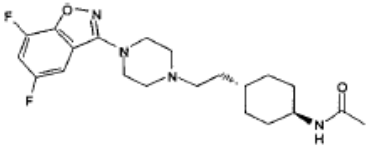
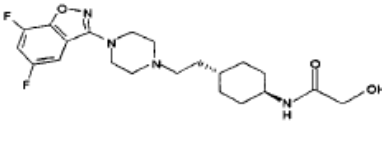
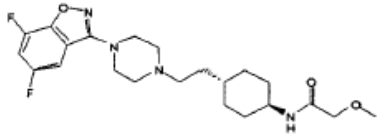
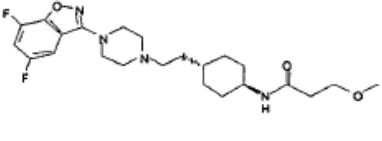
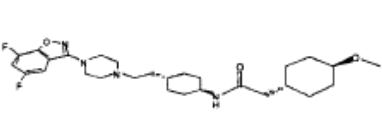
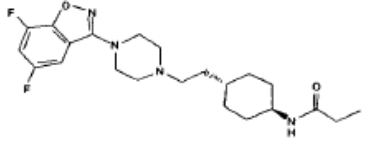
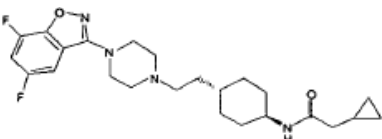
30 La afinidad de unión (K_i) de los compuestos, se determinó mediante la utilización del enlace o unión de radioligandos. Las membranas, se incubaron en un volumen total de 200 µl, con una concentración final de radioligandos (concentración final de aproximadamente 0,5 nM [³H]-espiperona), y diez concentraciones el compuesto de ensayo, en un rango correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 10 µM – 0,1 nM, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Al final de la incubación, las mezclas, de reacción, se filtraron, en microplacas blancas de de pozos, del tipo “Unifilter”, con filtros unidos de GF/C (Packard BioScience, Zürich, Suiza; preincubados durante un transcurso de tiempo de 1 hora, en polietilenimina (PEI) al 0,1%, en tampón de ensayo), con un recolector del tipo “Filtermate 196 harvester” (Packard BioScience), y se lavaron 3 veces, con tampón de ensayo frío. La unión no específica, se determine con mezclas de reacción compuestas de una forma igual, en presencia de 10 µm espiperona no marcada. Se procedió a añadir, por pozo, 45 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer, Schwerzenbach, Suiza), las placas se sellaron, e agitaron durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y se procedió a efectuar un recuento, durante un transcurso de tiempo de 3 minutos, en un contador de centelleo de microplaca, del tipo “Topcount Microplate Scintillation Counter” (Canberra Packard SA, Zürich, Suiza), con corrección de extinción.

45 Cálculo de datos

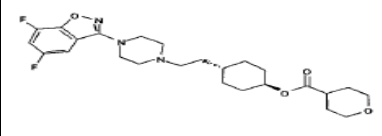
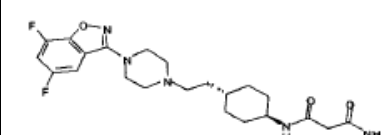
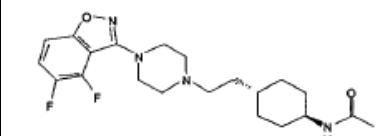
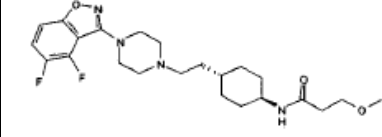
Se procedió a efectuar valores medios (y_i) del valor CPM, para cada duplicado de una concentración de compuesto competente y, a continuación, se calculó el % de unión específica, en concordancia con la ecuación ((y_i- no específica) / (enlace no específico total) x 100). Se procedió a realizar un registro de gráficos, con el % de unión específica, utilizando XLfit, un programa de ajuste de curvas, el cual registra gráficamente los datos, de una forma interactiva, mediante la utilización del algoritmo de Levenburg Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitios individuales utilizada, era $y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((x/C)^D)}$, en donde, y, es el % de unión específica, A, es el y mínimo, B, es el y máximo, C, es el IC₅₀, x, es el log₁₀ de la concentración del compuesto competente y, D, es la pendiente de la curva (Coeficiente de Hill). A partir de estas curvas, el valor de IC₅₀ (concentración de inhibición, a la cual se desplazó el 50% de unión específica del radioligando), y se determinó el coeficiente de Hill. La constante de afinidad (K_i), se calculó mediante la utilización de la ecuación de Cheng-Prusoff, $K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$, en donde, [L], es la concentración del radioligando y, K_d, es la constante de disociación del radioligando, al receptor, según de determina mediante la isoterma de saturación.

60 Los compuestos de la presente invención, son potentes moduladores de los receptores de dopamina D₃, tal y como ello se muestra con la tabla de actividad que se facilita abajo, a continuación, la cual proporciona los valores de K_i, en µM, para los receptores de dopamina D₃, para algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención.

Tabla 1: Tabla de la actividad: Valores del la Ki humana, de los ejemplos seleccionados.

Ejemplo	Compuesto	Nombre	Ki del receptor de dopamina D ₃ : Humano (D3)
1		N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluorobenzo [d] isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0,003702
2		N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluorobenzo [d] isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxiacetamida	0,003885
3		N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluorobenzo [d] isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxiacetamida	0,015558
4		N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluorobenzo [d] isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropionamida	0,003662
5		N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluorobenzo [d] isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(trans-4-metoxi-ciclohexil) -acetamida	0,011804
6		N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluorobenzo [d] isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida	0,004532
7		2-Ciclopropil-N-(trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-yletil]-ciclohexil) -acetamida	0,002716

Continuación Tabla 1

Ejemplo	Compuesto	Nombre	Ki del receptor de dopamina D ₃ : Humano (D3)
8		Tetrahydro-piran-4-carboxylic acid (trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida	0.009812
9		N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluorobenzol[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-malonamida	0.005938
10		N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluorobenzol[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0.008566
11		N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluorobenzol[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropionamida	0.00971

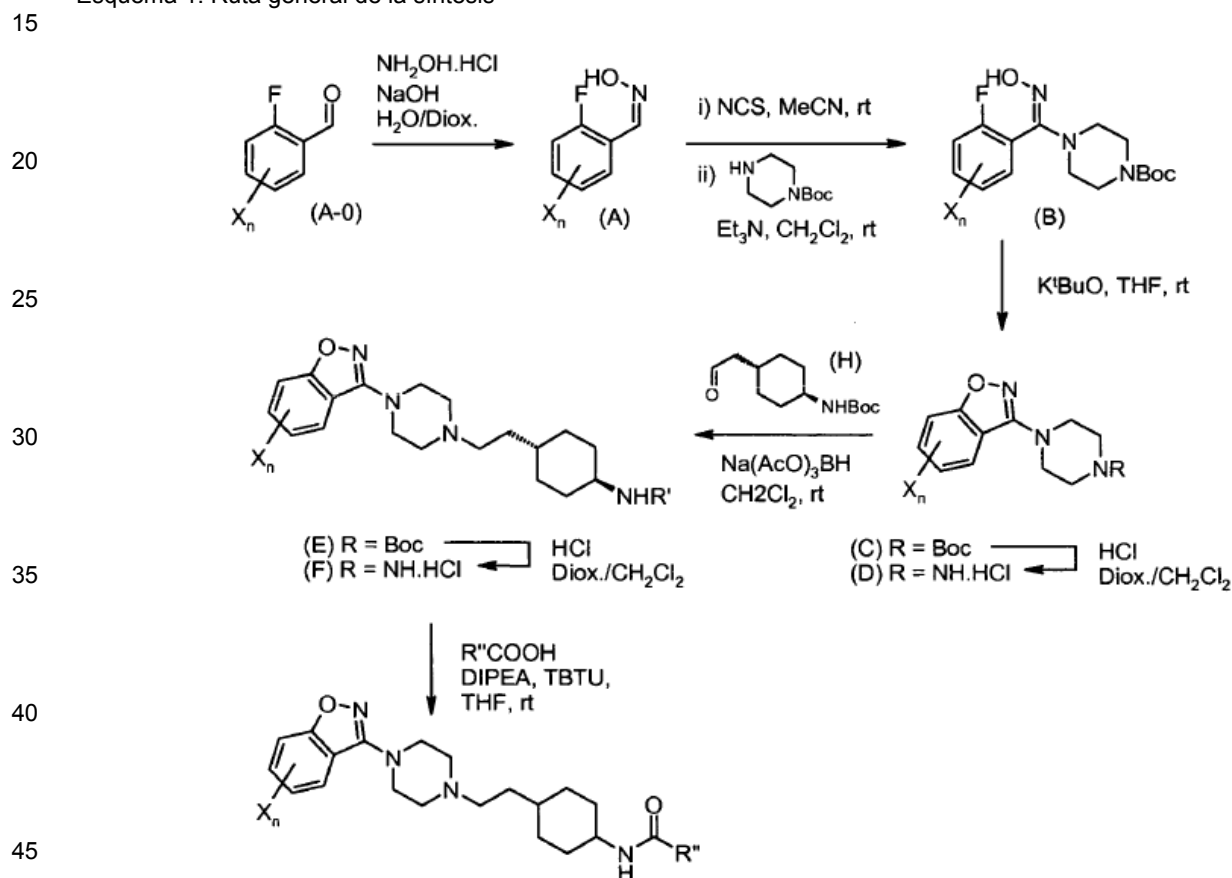
- 5 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración, puede también efectuarse rectalmente, como, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, como, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, pueden procesarse en un con portadores o soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse, por ejemplo, la lactosa, el almidón o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico, o sus sales, y por el estilo, por ejemplo, como tales, en calidad de portadores o soportes para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semi-sólidos y líquidos, y por el estilo; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, usualmente, no obstante, no se requieren portadores o soportes, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes apropiados, para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa y por el estilo. Los adyuvantes, tales como los alcoholes, los polioles, el glicerol, los aceites vegetales y por el estilo, pueden utilizarse para las soluciones acuosas de inyección, de sales solubles en agua de lo compuestos de la fórmula (I), pero, como norma, éstos no son necesarios. Los portadores o soportes apropiados para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o solidificados, las ceras, las grasas, los polioles líquidos o semilíquidos, y por el estilo.
- 25 Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Éstas pueden también contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 30 Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I), o sales de éste farmacéuticamente aceptables y excipientes terapéuticamente inertes, son también un objeto de la presente invención, tal y como lo es, también, un procedimiento para la producción de tales tipos de medicamentos, el cual comprende el poner uno o más compuestos de la fórmula (I) o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, una o más sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma

galénica de dosificación, con uno o más portadores o soportes terapéuticamente inertes.

La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta se ajustará a los requerimientos particulares de cada caso particular. De una forma general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,01 – 20 mg/kg/día, prefiriéndose, una dosificación correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,1 – 10 mg/kg/día, para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria, para un humano adulto con un peso de 70 kg, correspondientemente en concordancia, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 0,7 – 1,400 mg por día, siendo ésta, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 7 y 700 mg por día.

Síntesis

Esquema 1: Ruta general de la síntesis



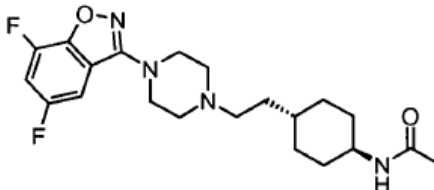
Se procede a transformar el 2-fluoroaldehído (A-0), en la correspondiente oxima 2-fluoro-benzaldehído (A) con clorhidrato de oxilamina, seguido de la reacción con 1-piperazincarboxilato de tert.-butilo, conduciendo al éster tert.-butílico del ácido 4-(E,Z)-hidroxiimino]-(2-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-carboxílico. El cierre del anillo, se realizó con K^tBuO, con lo cual se obtuvo el intermediario (C). Después de la retirada del grupo Boc, (D), se procede a hacer reaccionar (D), con el éster tert.-butílico del ácido trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico, conduciendo al (F) vía (E). El producto final, se obtiene procediendo a hacer reaccionar la función amino libre, con el deseado ácido carboxílico.

Parte experimental

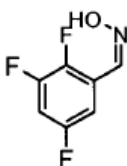
Los ejemplos que se facilitan a continuación, se proporcionan para elucidar adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

N-trans-(4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

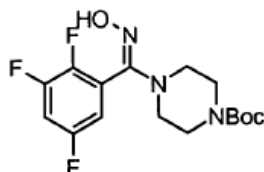


Etapa 1: Oxima 2,3,5-trifluoro-benzaldehído (Intermediario A1)



Se procedió a disolver 2,3,5-trifluoroaldehído (5,00 g, 31 mmol) en EtOH (5 ml). Se añadió H₂O (20 ml), hielo (20 g) e clorhidrato de hidroxilamina (2,39 g, 34 mmol). A la mezcla resultante, se le añadió, en un transcurso de tiempo de 40 minutos, una solución de NaOH (3,12 g, 78 mmol) en H₂O (40 ml). La solución amarillenta resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, a la temperatura ambiente, antes de la neutralización con AcOH (pH = 6). Se precipitaron cristales de color blanco, éstos se recogieron mediante filtrado, y se lavaron con H₂O (50 ml). El producto, se secó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 50 °C y a una presión <20 mbar, para proporcionar 5,20 g (95%) de un sólido de color blanco. m/z = 174,0 ([M-H]⁻).

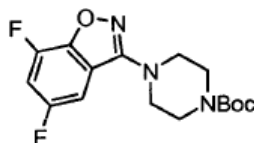
Etapa 2: Éster tert.-butílico del ácido 4-[(E,Z)-hidroxiimino]-(2,3,5-trifluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-carboxílico (Intermediario B1)



Se procedió a disolver la oxima 2,3,5-trifluoro-benzaldehído (5,20 g, 30 mmol), en MeCN (50 ml), y se añadió, en porciones, N-clorosuccinimida (4,16 g, 31 mmol). La reacción exotérmica, hizo aumentar la temperatura interna, a un valor 42 °C.

Se procedió a agitar la solución amarilla, durante un transcurso de tiempo adicional de 30 minutos más, antes de la adición de H₂O y la extracción con dos porciones de EtOAc. Las capas orgánicas, se lavaron con más H₂O y salmuera, y éstas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente, se evaporó hasta secado y, el residuo, se disolvió en CH₂Cl₂ (80 ml). Se procedió a añadir Et₃N (4,15 ml, 31 mmol), con objeto de obtener una solución amarilla. Se añadió 1-piperazincarboxilato de tert.butilo (6,64 g, 37 mmol), en porciones y, la reacción resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Se procedió a añadir Na₂CO₃ acuoso, saturado, y, el producto, se extrajo con CH₂Cl₂. Después del secado (Na₂SO₄) y de la evaporación del disolvente, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (100 g SiO₂, Hept/EtOAc 100:0 -> 60:40), proporcionando 7,34 g (69%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. m/z = 360,1 ([M+H]⁺); 304,1 ([M+H-C₄H₈]⁺).

Etapa 3 : Éster tert.-butílico del ácido 4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-carboxílico (Intermediario C1)

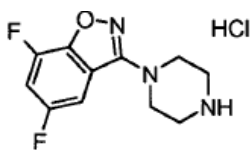


Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido 4-[(E,Z)-Hidroxiimino]-(2,3,5-trifluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-carboxílico (7,30 g, 20 mmol) en THF (75 ml), y se añadió KtBuO (2,51 g, 22 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, antes de la dilución con H₂O y la extracción, con dos porciones de EtOAc. Las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente, se evaporó. La cromatografía flash (de evaporación instantánea) (300 g SiO₂, Hept/EtOAc 100:0 -> 75:25), proporcionó

1,69 (24%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. $m/z = 340,1$ ($[M+H]^+$); $284,1$ ($[M+H-C_4H_8]^+$).

Etapa 4: Clorhidrato de 5,7-difluoro-3-piperazin-1-il-benzo[d]isoxazol (Intermediario D1)

5



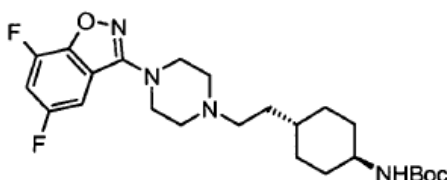
10

Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido 4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-carboxílico (1,69 g, 5,0 mmol), en CH_2Cl_2 (30 ml) y se añadió, lentamente, HCl 4N en dioxano (24,9 ml, 100 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche a la temperatura ambiente. Después de la dilución con 1Pr_2O , el producto, se recogió, mediante filtrado, y se lavó con una porción de 1Pr_2O , antes de secarse, bajo la acción de alto vacío, a una temperatura de $50\text{ }^\circ C$, para obtener 1,35 g (98%) como un sólido de color blanco. $m/z = 240,1$ ($[M+H]^+$).

15

Etapa 5: Éster tert.-butílico del ácido trans-(4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico (intermediario E1)

20



25

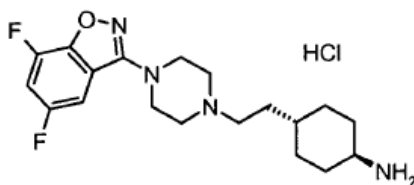
Se procedió a agitar una solución en CH_2Cl_2 (20 ml) de clorhidrato de 5,7-difluoro-3-piperazin-1-il-benzo[d]isoxazol (1,35 g, 4,9 mmol) y éster tert.-butílico del ácido trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico (1,77 g, 7,3 mmol), preparado en concordancia con el documento de patente internacional WO2007/093540), durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a la temperatura ambiente, antes de la adición de $Na(AcO)_3BH$ (1,87 g, 8,8 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente y, a continuación, se añadió una solución acuosa, saturada, de $NaHCO_3$ y, el producto, se extrajo con 3 porciones de CH_2Cl_2 . Después del secado (Na_2SO_4) y de la evaporación del disolvente, el producto, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (50 g SiO_2 , EtOAc/MeOH 100:0 -> 90:10) para obtener 2,59 g (cuantitativo) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. $m/z = 465,3$ ($[M+H]^+$); $409,3$ ($[M+H-C_4H_8]^+$).

30

35

Etapa 6: clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (Intermediario F1)

40



45

Se procedió a disolver el éster tert.-butílico del ácido trans-(4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico (2,59 g, 5,6 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y se añadió, lentamente, HCl 4 N HCl en dioxano (27,9 ml, 112 mmol). La mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Después de la dilución con 1Pr_2O , el producto, se recogió mediante filtrado y éste se lavó, con una porción de 1Pr_2O , antes de secarlo bajo la acción de alto vacío, a una temperatura de $50\text{ }^\circ C$, para obtener 1,98 g (88%) como un sólido de color blanco. $m/z = 365,2$ ($[M+H]^+$).

55

Etapa 7: N-trans-(4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

60

Se procedió a disolver el clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (150 mg, 0,37 mmol), en THF y se añadieron AcOH (31 mg, 0,52 mmol), 1Pr_2N (193 mg, 1,5 mmol) y TBTU (144 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente y, a continuación, se procedió a añadir una solución acuosa, saturada, de $NaHCO_3$ y, el producto, se extrajo con 2 porciones de EtOAc. Las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y, el disolvente, se evaporó. La cromatografía flash (de evaporación instantánea, (20 g SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH 100:0 -> 80:20) proporcionó 100 mg (66%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. $m/z = 407,3$ ($[M+H]^+$).

65

Ejemplos 2-9

5 Los ejemplos 2 – 9, se prepararon de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (Intermediario F1) y un ácido carboxílico apropiado.

Tabla 2: Ejemplos 2 - 9

Ejemplo	Compuesto	Ácido carboxílico	m/z (M+H ⁺)
2	N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida	A partir del ácido glicólico	423,2
3	N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida	A partir del ácido metoxiacético	437,2
4	N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropionamida	A partir del ácido metoxipropiónico	451,2
5	N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(trans-4-metoxiciclohexil)-acetamida	A partir del aducto de ácido (trans-4-metoxi-ciclohexil)acético LiCl	519,4
6	N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida	A partir del ácido propiónico	421,2
7	2-Ciclopropil-N-(trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	A partir del ácido ciclopropilacético	447,4
8	(trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	A partir del ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico	477,3
9	N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-malonamida	A partir de la monoamida del malonato de metilo	450,3

10 Ejemplos 10 y 11

Los ejemplos 10 y 11, se prepararon de una forma análoga a la del ejemplo 1, a partir del clorhidrato de la trans-4-{2-[4-(4,5-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (Intermediario F2) y un ácido carboxílico apropiado.

Tabla 3: Ejemplos 10 – 11

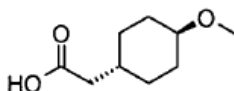
Ejemplo	Compuesto	Ácido carboxílico	m/z (M+H ⁺)
10	N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	A partir del ácido acético	407,3
11	N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropionamida	A partir del ácido 3-metoxipropiónico	451,2

Síntesis de intermediarios

5

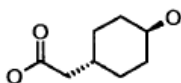
Aducto del ácido trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acético cloruro de litio.

10



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

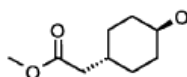
15



20 El producto del epígrafe, puede prepararse en concordancia con la literatura correspondiente al Journal of the American Chemical Society (1948), 70 1898-9.

Etapa 2: Éster metílico del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético

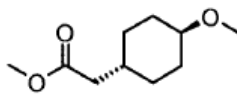
25



30 El éster, puede prepararse procediendo ha someter a reflujo, el correspondiente ácido, en metanol y ácido sulfúrico, durante un transcurso de tiempo de 4 horas.

Etapa 3: Éster del ácido trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acético

35



40

Se procedió a disolver el éster metílico del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (500 mg, 2,90 mmol) en 1,5 ml de DMF, y se enfrió, a una temperatura de 0 - 5 °C. Se añadieron hidruro sódico (190 mg, 4,35 mmol, 55%) y yodometano (3,62 ml, 23,2 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a una temperatura de 0 - 5 °C. La mezcla de reacción, se interrumpió, extinguiéndose, con una solución saturada de NaHCO₃, y ésta 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, cuantificado), se obtuvo como un aceite incoloro, y éste se utilizó, sin ninguna purificación adicional, para la siguiente etapa.

45

Etapa 4: aducto de ácido trans-(4-Metoxi-ciclohexil)-acético cloruro de litio.

50

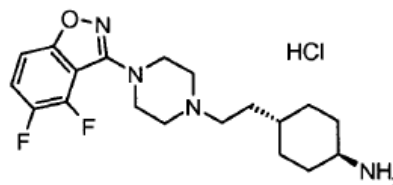
Se procedió a disolver el éster metílico del ácido trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acético (600 mg, 3,22 mmol), en una mezcla de THF (8 ml), MeOH (4 ml) y H₂O (4 ml). Se añadió LiOH·H₂O (270 mg, 6,44 mmol) y, la mezcla de

reacción, se agitó, durante el transcurso de toda la noche a la temperatura ambiente. Después de la evaporación de los disolventes, y de la acidificación del residuo con HCl 2N, se obtuvo el producto, como un aducto de LiCl, mediante evaporación total. Rendimiento productivo: 600 mg (72%). Sólido de color blanco.

5 Intermediario F2

Clorhidrato de trans-4-{2-[4-(4,5-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina

10



15

El compuesto del epígrafe, se preparó de una forma análoga a la del ácido trans-(4-{2-[4-(5,7-difluorobenzodisoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbámico (Intermediario F1), partiendo del 2,3,6-trifluorobenzaldehído.

20 Preparaciones farmacéuticas

Ejemplo A

Las tabletas recubiertas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

25

Tabla 4: Ejemplos de tabletas recubiertas de películas

Ingredientes	Por tableta	
Núcleo:		
Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosas microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
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

30

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 glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y éste se comprime, para proporcionar núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se lacan con una solución / suspensión acuosa del recubrimiento de película anteriormente mencionado, arriba.

Ejemplo B

35

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

Tabla 5: Ejemplo de cápsulas

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

40

Los compuestos, se tamizan y se mezclan, y se cargan en cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

45 Las soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

Tabla 6: Ejemplo de soluciones de inyección

Compuesto de la 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 de inyección	ad. 1,0 ml

Ejemplo D

5 Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

Tabla 7: Ejemplo de cápsulas de gelatina blanda

Contenido de la cápsula	
Compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de semilla de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites de plantas, parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de semilla de soja	110,0 mg
Peso de los contenidos de la cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Contenidos de la cápsula	
Glicerol 85%	32,0 mg
Carrión 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo, se disuelve en un fundente caliente de otros ingredientes y, la mezcla, se carga en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda cargadas, se tratan en concordancia con procedimientos usuales.

15 Ejemplo E

Los sobrecitos que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

20 Tabla E: Ejemplo de sobrecitos

Compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa en forma de materia en polvo fina	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
Agentes saborizantes (condimentos)	1,0 mg

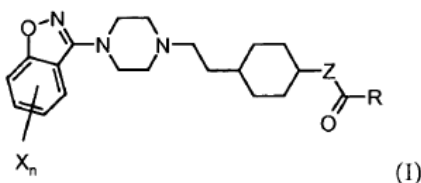
25 El ingrediente activo, se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula, con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con estearato magnésico y los aditivos saborizantes (condimentos), y se carga en los sobrecitos.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I)

5

10



en donde,

15

X, es, de una forma independiente la una con respecto a la otra, flúor ó cloro;

n, es 1 ó 2;

Z, es -NH- u -O-;

20

R, es alquilo C₁₋₆, en donde, alquilo C₁₋₆, se encuentra opcionalmente sustituido por -CONH₂, cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros, ó heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

Hidroalquilo C₁₋₆;

Alcoxi C₁₋₆;

Cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 a 6 miembros; ó

Heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros;

25

en donde, el cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros y el heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, se encuentran opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆;

30

así como las sales de éste, farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en donde, Z, es -NH-.

3.- Un compuesto de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en donde, Z, es -O-.

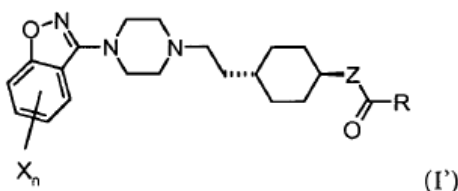
35

4.- Un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde, R, es metilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxiciclohexilmetilo, etilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranilo ó CONH₂metilo.

40

5.- Un compuesto de la fórmula (I'), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4:

45

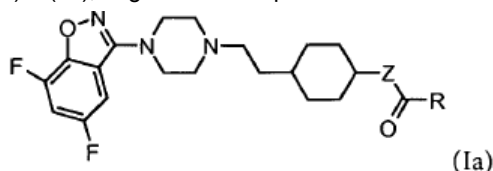


en donde, R, X, Z y n, se definen de la misma forma que se han definido en la reivindicación 1.

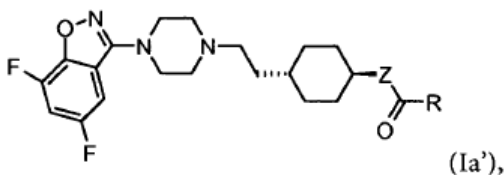
50

6.- Un compuesto de las fórmulas (Ia) ó (Ia'), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4:

55



60



65

en donde, Z y R, se definen de la misma forma que se han definido en la reivindicación 1.

7.- Un compuesto de la fórmula (Ia'), según la reivindicación 6, seleccionado de entre el grupo consistente en:

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;

5 N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida;

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida;

10 N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;

N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-acetamida;

15 N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;

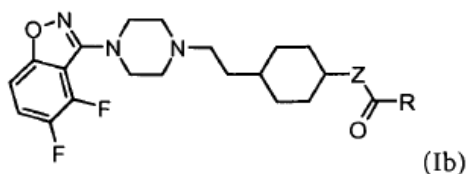
2-Ciclopropil-N-(trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;

(Trans-4-{2-[4-(5,7-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

20 N-(trans-4-{2-[4-(5,7-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-malonamida.

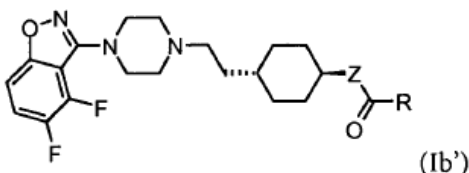
8.- Un compuesto de las fórmulas (Ib) ó (Ib'), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4:

25



30

35



40 en donde, Z y R, se definen de la misma forma que se han definido en la reivindicación 1.

9.- Un compuesto de la fórmula (Ib'), según la reivindicación 8, seleccionado de entre el grupo consistente en:

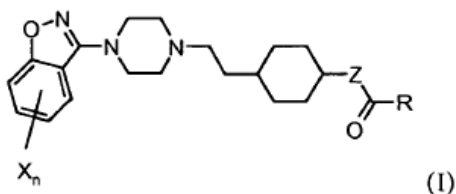
N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida y

45

N-(trans-4-{2-[4-(4,5-Difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida.

10.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)

50



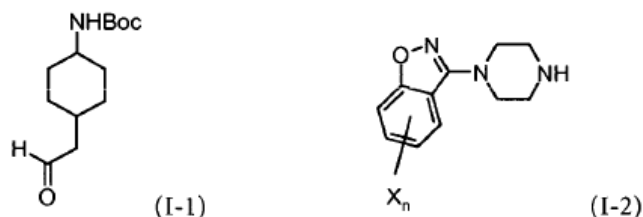
55

en donde, Z, es NH y, R, X, y n, tienen los significados proporcionados en la reivindicación 1, anteriormente, arriba,

60 que comprende una de las siguientes etapas:

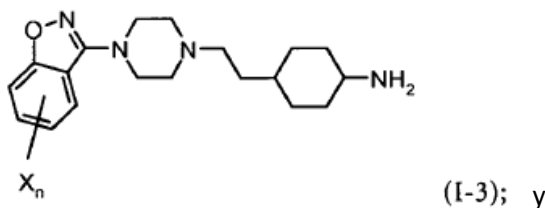
a) aminación reductora del aldehído de la fórmula (I-1) con 3-piperazin-1-il-1,2-benzisoxazol de la fórmula (1-2), en presencia de un agente reductor, y

5



10 retirar el grupo protector Boc, bajo unas condiciones ácidas, para proporcionar el intermediario de la fórmula (1-3)

15



20 b) acoplamiento del intermediario de amina de la fórmula (I-3), con un ácido carboxílico R-COOH, ó cloruro de ácido R-COCl, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

25

11.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

12.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9, para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor D3.

30

13.- Un medicamento, el cual contiene uno o más compuestos, según se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y / o la prevención de los trastornos cognitivos, la adicción a las drogas, la depresión, la ansiedad, la dependencia a las drogas, las demencias, el fallo de la memoria, los trastornos psicóticos, comprendiendo a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, la manía, la depresión psicótica, las psicosis, comprendiendo a la paranoia y las delusiones, el trastorno de la hiperactividad con déficit de atención, la adicción y el trastorno obsesivo-convulsivo.

35

14.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención de los trastornos cognitivos, la adicción a las drogas, la depresión, la ansiedad, la dependencia a las drogas, las demencias, el fallo de la memoria, los trastornos psicóticos, comprendiendo a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, la manía, la depresión psicótica, las psicosis, comprendiendo a la paranoia y las delusiones, el trastorno de la hiperactividad con déficit de atención, la adicción y el trastorno obsesivo-convulsivo.

40

15.- El uso de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y / o la prevención de los trastornos cognitivos, la adicción a las drogas, la depresión, la ansiedad, la dependencia a las drogas, las demencias, el fallo de la memoria, los trastornos psicóticos, comprendiendo a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, la manía, la depresión psicótica, las psicosis, comprendiendo a la paranoia y las delusiones, el trastorno de la hiperactividad con déficit de atención, la adicción y el trastorno obsesivo-convulsivo.

45