

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 532**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4184** (2006.01)

**C07D 235/26** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2007** **E 07727117 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **03.12.2008** **EP 1996189**

54 Título: **BENCIMIDAZOLES que tienen actividad en el receptor M1 y sus usos en medicina**

30 Prioridad:

**22.03.2006 GB 0605785**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2013**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY  
AVENUE  
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**COOPER, DAVID, GWYN;  
FORBES, IAN, THOMSON;  
GARZYA, VINCENZO;  
JIN, JIAN;  
LOUCHART, YANN;  
WALKER, GRAHAM y  
WYMAN, PAUL, ADRIAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 395 532 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

Bencimidazoles que tienen actividad en el receptor M<sub>1</sub> y sus usos en medicina.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos en terapia, en particular como agentes antipsicóticos.

5 Los receptores de acetilcolina muscarínicos son miembros de la superfamilia del receptor acoplado a la proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina tanto en el sistema nervioso central como periférico. Se han clonado cinco subtipos de receptor muscarínico, M<sub>1</sub> a M<sub>5</sub>. El receptor M<sub>1</sub> muscarínico se expresa predominantemente en la corteza cerebral y el hipocampo, aunque se expresa también en la periferia, por ejemplo, glándulas exocrinas.

10 Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente M<sub>1</sub>, juegan un papel crítico en la mediación de procesamiento cognitivo superior. Las enfermedades asociadas con deficiencias cognitivas, tales como enfermedad de Alzheimer, se acompañan por pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal. Además, en los modelos animales, el bloqueo o lesión de rutas colinérgicas centrales da por resultado déficits cognitivos profundos.

15 La terapia de sustitución colinérgica se ha basado ampliamente en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para evitar la ruptura de acetilcolina endógena. Estos compuestos han mostrado eficacia frente a la declinación cognitiva sintomática en la clínica, aunque da lugar a efectos secundarios resultantes de la estimulación de los receptores muscarínicos periféricos que incluye motilidad gastrointestinal trastornada y náusea.

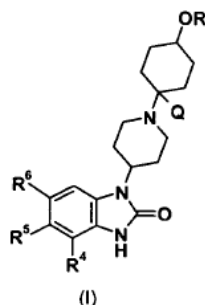
20 La hipótesis de dopamina de esquizofrenia sugiere que el exceso de estímulo dopaminérgico es responsable de los síntomas positivos de la enfermedad, por lo tanto la utilidad de los antagonistas del receptor de dopamina para reducir los síntomas psicóticos. Sin embargo, los antagonistas del receptor de dopamina convencionales pueden provocar efectos secundarios extrapiramidales (EPS) en pacientes, que incluyen temblor y disquinesias tardías.

25 Se han buscado agonistas del receptor M<sub>1</sub> para el tratamiento sintomático de la decadencia cognitiva. Más recientemente, un número de grupos han mostrado que los agonistas del receptor muscarínico juegan un perfil atípico como antipsicótico en un intervalo de paradigmas pre-clínicos. El agonista muscarínico, xanomelina, invierte un número de comportamientos conducidos por dopamina, incluyendo movimiento inducido por amfetamina en ratas, trepado inducido por apomorfina en ratones, giros conducidos por el agonista de dopamina en ratas lesionadas en 6-OH-DA unilateral y malestar motor inducido por amfetamina en monos (sin responsabilidad EPS). También se ha mostrado que inhibe el encendido celular de dopamina y la anulación condicionada de A10, aunque no A9, e induce la expresión *c-fos* en la corteza prefrontal y acúmbenos del núcleo, aunque no en el estriado en ratas. Estos datos son todos sugerentes de un perfil como antipsicótico atípico.

30 Se ha mostrado además que la xanomelina reduce los síntomas psicóticos tales como desconfianza, alucinaciones y delirios en pacientes de Alzheimer. Sin embargo, la naturaleza relativamente no selectiva del compuesto da lugar a efectos secundarios colinérgicos periféricos limitantes de dosis.

35 Se conocen ciertos agonistas de receptor M<sub>1</sub>, por ejemplo en el documento PCT/GB2006/003585. Se ha encontrado actualmente un nuevo grupo de compuestos que son agonistas del receptor M<sub>1</sub>.

En un primer aspecto, por tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



en donde:

40 - R<sup>4</sup> es fluoro;

- R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

- R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 - R se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y

- Q es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

15 Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Ejemplos de "alcoxi" como se usa en este documento incluyen, aunque no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 1-metiletil-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

20 Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> significa un anillo carbocíclico no aromático que contiene al menos tres, y como mucho seis, átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de "cicloalquilo" como se usa en este documento incluyen, aunque no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 Como se usa en este documento, el término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y al menos dos, y como mucho seis, átomos de carbono. Ejemplos de "alquinilo" como se usa en este documento incluyen, aunque no están limitados a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en este documento, el término "halógeno" (o la forma abreviada "halo") se refiere a los elementos flúor (que puede abreviarse a "fluoro" o "F"), cloro (que puede abreviarse a "cloro" o "Cl"), bromo (que puede abreviarse a "bromo" o "Br") y yodo (que puede abreviarse a "yodo" o "I"). Ejemplos de halógenos son flúor, cloro y bromo.

30 Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención no interferirían con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. El disolvente usado puede ser agua y el solvato puede denominarse además como un hidrato.

35 Como se usa en este documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se afirme otra cosa. Por ejemplo, puede haber 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en un grupo sustituido dado. Por ejemplo, si R<sup>6</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos fluoro; y si R<sup>6</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos fluoro. Por ejemplo, R<sup>6</sup> puede ser un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 3 grupos fluoro; y R<sup>6</sup> puede ser un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido por 3 grupos fluoro. Por ejemplo, R<sup>6</sup> puede ser CF<sub>3</sub>. De forma similar, si R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más grupos fluoro, puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos fluoro; y si R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos fluoro. Por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 3 grupos fluoro; y R<sup>5</sup> puede ser un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido por 3 grupos fluoro. Por ejemplo, R<sup>5</sup> puede ser CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F. De forma similar, si R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más grupos fluoro, puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos fluoro; y si R es un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, puede estar sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos fluoro. Por ejemplo, R puede ser un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por 3 grupos fluoro; y R puede ser un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido por 3 grupos fluoro. Por ejemplo, R puede ser CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F.

En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

50 En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-2</sub> y alcoxi C<sub>1-2</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-2</sub> y alcoxi C<sub>1-2</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización adicional de la invención, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, metoxi y trifluorometilo. Por ejemplo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o fluoro. Por ejemplo R<sup>5</sup> es hidrógeno.

- 5 En una realización, R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

10 En una realización, R<sup>6</sup> se selecciona de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R<sup>6</sup> se selecciona de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

15 En una realización adicional, R<sup>6</sup> se selecciona de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo. En una realización adicional de la invención, R<sup>6</sup> se selecciona de cloro, metilo y metoxi, por ejemplo metilo.

En una realización, R se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

- 20 En una realización de la invención, R se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, estando cualquier grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización de la invención, R se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, estando cualquier grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

- 25 En una realización de la invención, R se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo (por ejemplo, cualquier grupo alquilo) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

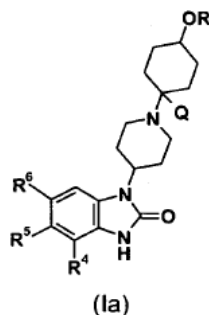
En una realización de la invención, R se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo (por ejemplo, cualquier grupo alquilo) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

- 30 En una realización adicional, R se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilmetilo. Por ejemplo, R es metilo.

En una realización de la invención, Q se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización adicional, Q se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo. Por ejemplo, Q representa hidrógeno o metilo, por ejemplo, hidrógeno.

- 35 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas isoméricas *cis* o *trans* (el grupo OR en el anillo de ciclohexano en relación al sustituyente piperidina). Los isómeros individuales (*cis* y *trans*) y mezclas de éstos se incluyen en el alcance de la presente invención. En una realización, los compuestos de fórmula (I) son isómeros *trans*.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (Ia):



en donde:

- R<sup>4</sup> es fluoro;

- R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 - R<sup>6</sup> se selecciona de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

- R se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y

10 - Q es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de mismo.

En una realización, la sal o solvato del compuesto de fórmula (I) es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Se apreciará que para usar en medicina las sales de fórmula (I) deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen por ejemplo, sales mono o di-básicas formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, sulfámico fosfórico, yodhídrico, fosfórico o metafosfórico; y con ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, (1S)-(-)-10-canforsulfónico, (1S)-(+)-10-canforsulfónico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-1,3-disulfónico, bencenosulfónico y p-toluensulfónico. Otras sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo, oxalatos, pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de fórmula (I) y se incluyen en el alcance de esta invención. Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de su base libre o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, particularmente las sales de monohidrocloreuro, monoformiato o monotrifluoroacetato.

20

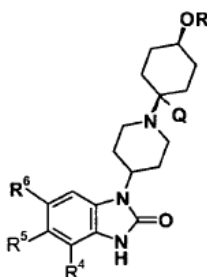
25

Ciertos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con menos de uno (por ejemplo, 0,5 equivalentes de un ácido dibásico) o uno o más equivalentes de un ácido. La presente invención incluye en su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles del mismo.

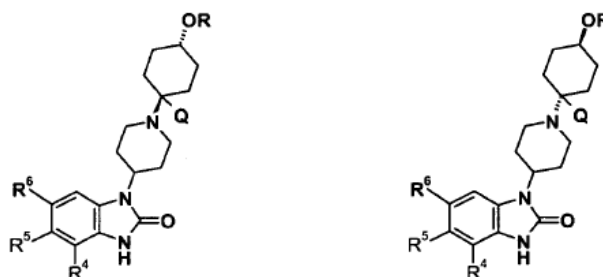
30

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas isoméricas *cis* o *trans* (el grupo OR en el anillo de ciclohexano en relación al sustituyente de piperidina).

Forma *cis*:



35 Se apreciará que la forma *trans* puede dibujarse en las siguientes formas diferentes, aunque ambas representan la misma forma isomérica:

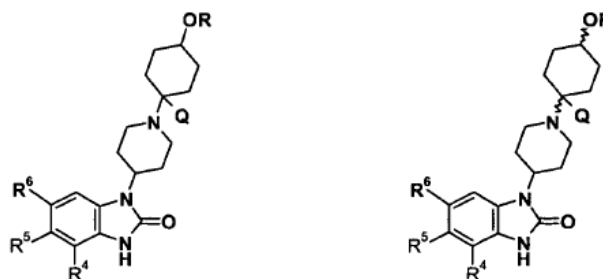


5 Los isómeros individuales (*cis* y *trans*) y mezclas de éstos se incluyen en el alcance de la presente invención. Los isómeros pueden separarse el uno del otro por los métodos habituales o por métodos detallados para los compuestos de ejemplo posteriores. Cualquier isómero dado puede también obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención se extiende también a cualquier forma tautomérica y mezclas de las mismas.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) son isómeros *trans*.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son isómeros *cis*.

10 Mezclas de compuestos *cis*- y *trans*-, o compuestos en que la conformación *cis/trans* no se ha determinado, se dibujan en este documento como se muestra debajo:



Los compuestos según la invención incluyen aquellos específicamente ejemplificados en la sección de Ejemplos y nombrados en adelante que incluyen, sin limitación:-

1. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
- 15 2. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

y sales y solvatos de los mismos, por ejemplo la sal de hidrocloreuro, la sal de trifluoroacetato y la sal de formiato.

Ejemplos adicionales de los compuestos de la invención incluyen:

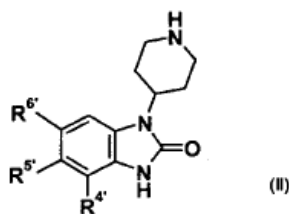
1. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-etoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
2. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
- 20 3. 4-Fluoro-6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
4. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
5. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4,6-difluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
6. 4-Fluoro-6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
7. 4,6-Difluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
- 25 8. 4-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
9. 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

y sales y solvatos de los mismos, por ejemplo la sal de hidrocloreuro, la sal de trifluoroacetato o la sal de formiato.

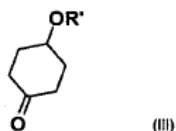
Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos derivados protegidos de compuestos de fórmula (I), que pueden hacerse antes de una etapa final de desprotección, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, aunque pueden, en ciertos ejemplos, administrarse oral o parenteralmente y por lo tanto metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados pueden, por lo tanto, describirse como "profármacos". Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Ejemplos de grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, págs. 499-538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, págs. 306-316 y en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (las descripciones en cuyos documentos se incorporan en este documento por referencia). Se apreciará además por los expertos en la técnica, que ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos", por ejemplo, como se describen por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (la descripción en la cual el documento se incorpora en este documento por referencia), pueden situarse en funcionalidades apropiadas cuando dichas funcionalidades están presentes en compuestos de la invención. Profármacos adecuados para compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, azocompuestos, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento general (A1) para preparar compuestos de fórmula (I) en que Q=H, cuyo procedimiento comprende:

acoplar un compuesto de fórmula (II)



con un compuesto de fórmula (III)

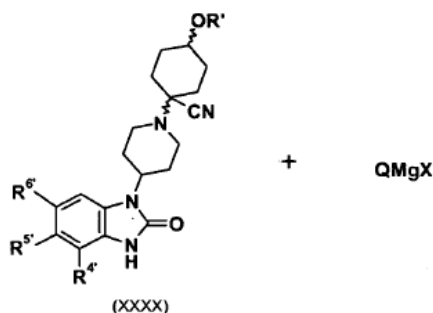


en donde

R<sup>4</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, y R' es un grupo R como se define anteriormente, o un grupo convertible a R.

La reacción se lleva a cabo bajo condiciones adecuadas para la alquilación reductora. La reacción de alquilación reductora se lleva a cabo típicamente usando triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano, opcionalmente en presencia de trietilamina, y opcionalmente en presencia de tetraisopropóxido de titanio. De forma alternativa, puede usarse cianoborohidruro sódico como el agente reductor en disolventes tales como metanol o etanol, o la alquilación reductora puede efectuarse bajo condiciones de hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio. En una variación adicional, los compuestos (II) y (III) pueden condensarse bajo condiciones de deshidratación, por ejemplo, cribas moleculares o sulfato de magnesio, y la imina o enamina resultante reducirse usando por ejemplo borohidruro sódico o por hidrogenación catalítica. Esta reacción puede generar una mezcla de isómeros *cis* y *trans* que pueden separarse por cromatografía o cristalización.

Una modificación del procedimiento general (A1) se necesita donde Q es alquilo C<sub>1-6</sub>. Así, en el procedimiento general (A2), un compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una fuente de cianuro, por ejemplo, cianhidrina de acetona, para formar el intermedio ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un alquilo reactivo de Grignard QMgX para formar compuestos de fórmula (I) en que Q es alquilo C<sub>1-6</sub>.



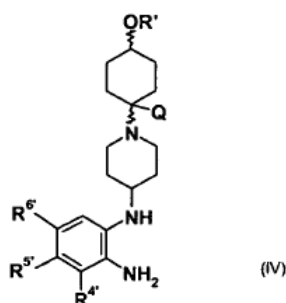
en donde

- 5  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ , y  $R'$  es un grupo  $R$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R$ ,  $Q$  es alquilo  $C_{1-6}$ , y  $X$  es bromo o yodo o cloro.

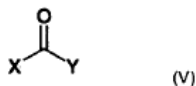
La reacción puede generar una mezcla de isómeros *cis* y *trans* que pueden separarse por cromatografía o cristalización.

- 10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento general (B) para preparar compuestos de fórmula (I) cuyo procedimiento comprende:

acoplar un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V)



- 15 en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo  $R$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R$ ,  $Q$  es como se define anteriormente, y  $X$  e  $Y$  representan ambos grupos salientes.  $X$  e  $Y$  pueden ser iguales o diferentes y son ejemplos  $Cl$ ,  $PhO$ ,  $EtO$ , imidazol. Cuando  $X$  e  $Y$  son ambos  $Cl$ , es decir, fosgeno, este reactivo puede generarse *in situ*, por ejemplo, a partir de difosgeno o trifosgeno.
- 20

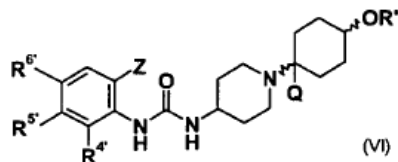
La reacción anterior se lleva a cabo usando metodología estándar, por ejemplo, hacer reaccionar la diamina (IV) con el reactivo (V) en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano o tolueno, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina o carbonato de potasio, y opcionalmente con calentamiento.

- 25 Se apreciará que los compuestos de fórmula (IV) pueden ser isómeros *cis* o *trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si es necesario, la separación de isómeros *cis* y *trans* puros después de la reacción con (V) puede alcanzarse por cromatografía o cristalización.



En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento general (C) para preparar compuestos de fórmula (I) cuyo procedimiento comprende:

tratamiento de un compuesto de fórmula (VI)



- 5 con un catalizador de paladio o cobre (VII) para efectuar una ciclación intramolecular

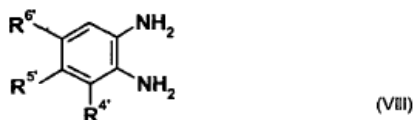
en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R^1$  es un grupo  $R$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R$ ,  $Q$  es como se define anteriormente, y  $Z$  es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato.

- 10 La reacción de ciclación puede llevarse a cabo usando una variedad de reactivos de paladio o cobre como se describe en la literatura (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535, o JACS, 2002, 124, 7421).

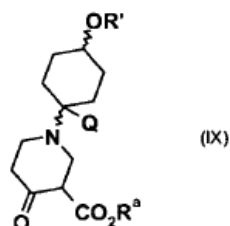
Se apreciará que los compuestos de fórmula (VI) pueden ser isómeros *cis* o *trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si es necesario, la separación de isómeros *cis* y *trans* puros después de la ciclación intramolecular puede alcanzarse por cromatografía o cristalización.

- 15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento general (D) para preparar compuestos de fórmula (I) cuyo procedimiento comprende:

acoplar un compuesto de fórmula (VIII):



con un compuesto de fórmula (IX)



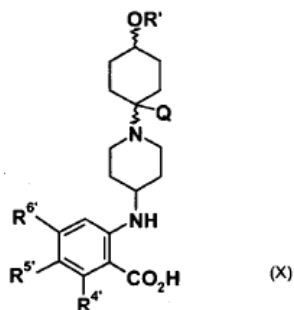
- 20 en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R^1$  es un grupo  $R$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R$ ,  $Q$  es como se define anteriormente, y  $R^a$  es un grupo alquilo  $C_{1-5}$ .

- 25 Las reacciones de condensación y ciclación pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción similares a las descritas en la literatura para un procedimiento análogo (documento US 3161645) (por ejemplo, calentando en un disolvente inerte tal como xileno) seguido por reducción del doble enlace de piperidina usando, por ejemplo, hidrogenación catalítica sobre paladio o níquel Raney.

- 30 Se apreciará que los compuestos de fórmula (IX) pueden ser isómeros *cis* o *trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si es necesario, la separación de isómeros *cis* y *trans* puros después de la ciclación intramolecular puede alcanzarse por cromatografía o cristalización.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento general (E) para preparar compuestos de fórmula general (I) cuyo procedimiento comprende:

reacción de un compuesto de fórmula (X)



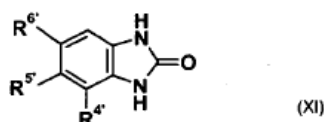
- 5 con difenilfosforilazida u otro reactivo/combinación de reactivos para efectuar la transposición de Curtius del compuesto (X), seguido por ciclación intramolecular.

10 En donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo  $R$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R$ , y  $Q$  es como se define anteriormente.

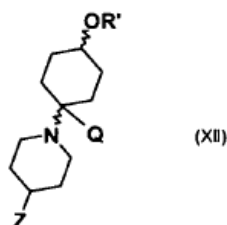
La transposición de Curtius se lleva a cabo típicamente mezclando los dos reactivos en un disolvente inerte tal como tolueno, opcionalmente con calentamiento. Se apreciará que los compuestos de fórmula (X) pueden ser isómeros *cis* o *trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si es necesario, la separación de isómeros *cis* y *trans* puros después de la ciclación intramolecular puede alcanzarse por cromatografía o cristalización.

- 15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento general (F) para preparar compuestos de fórmula (I) cuyo procedimiento comprende:

acoplar un compuesto de fórmula (XI)



con un compuesto de fórmula (XII)



20 en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo  $R$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R$ ,  $Q$  es como se define anteriormente, y  $Z$  es hidroxilo o un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo, o sulfonato de alquilo/arilo.

- 25 La reacción de alquilación puede llevarse a cabo bajo condiciones de alquilación clásica ( $Z =$  un grupo saliente) o de reacción de Mitsunobu ( $Z = OH$ ). Usando las condiciones de alquilación clásica, el intermedio bencimidazolona (XI) puede desprotonarse usando una base tal como hidruro sódico en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, y después tratarse con el reactivo alquilante (XII), opcionalmente con calentamiento. La reacción de Mitsunobu con

(XII) Z = OH puede llevarse a cabo usando condiciones estándar, por ejemplo, trifetilfosfina y dietilazodicarboxilato en un disolvente inerte tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se apreciará que los compuestos de fórmula (X) pueden ser isómeros *cis* o *trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si es necesario, la separación de isómeros *cis* y *trans* puros después de la ciclación intramolecular puede alcanzarse por cromatografía o cristalización.

5

La conversión de R<sup>6</sup> a R<sup>6</sup> o las interconversiones de R<sup>6</sup> pueden lograrse como se indica posteriormente.

Por ejemplo, cuando R<sup>6</sup> es un halógeno, puede convertirse a un grupo alcoxi o trifluorometilo mediante reacción catalizada por cobre, usando un alcohol, o fluorosulfonil(difluoro)acetato de metilo, respectivamente. También puede convertirse a un grupo alquilo con un reactivo organometálico, por ejemplo, un alquilestannato.

10 Como otro ejemplo, cuando R<sup>6</sup> es hidroxilo, puede convertirse a alcoxi por reacción con un haluro o sulfonato de alquilo, o a trifluorometoxi por conversión al xantato seguido por oxidación en presencia de ión fluoruro.

Como un ejemplo adicional, cuando R<sup>6</sup> es metilo, puede convertirse a trifluorometilo por cloración o bromación seguido por desplazamiento de los halógenos introducidos con fluoruro.

De forma similar, la conversión de R<sup>5</sup> a R<sup>5</sup> o las interconversiones de R<sup>5</sup> pueden lograrse como se describe para R<sup>6</sup>.

15 La conversión de R' a R o las interconversiones de R pueden lograrse como se indica posteriormente. Por ejemplo, cuando R' es bencilo, el grupo bencilo puede eliminarse usando metodología estándar, por ejemplo, hidrogenación catalítica sobre paladio en carbono, para proporcionar el alcohol. La alquilación del alcohol resultante usando una base fuerte, por ejemplo, hidruro sódico y un agente alquilante C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de propilo, proporcionará el producto deseado.

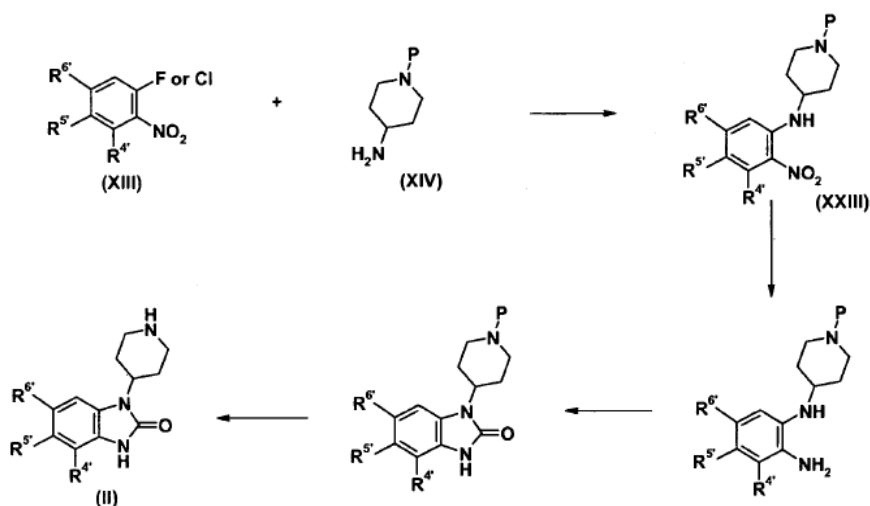
20 Como otro ejemplo, cuando R es metilo, el grupo metilo puede eliminarse por tratamiento con un agente desalquilante tal como tribromuro de boro para proporcionar el alcohol intermedio, que puede alquilarse de una manera similar a la descrita anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen generalmente en la literatura o pueden prepararse mediante un intervalo de diferentes procedimientos, por ejemplo:

25 (a) Desplazamiento de un intermedio de orto-fluoro u orto-cloro-nitrobenzoceno (XIII) con la amina (XIV), en donde R<sup>4</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, y P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para dar (XXIII), seguido por reducción del grupo nitro, ciclación usando fosgeno o un equivalente de fosgeno, y desprotección del nitrógeno de piperidina usando condiciones estándar de la literatura (Esquema 1).

30

### Esquema 1.

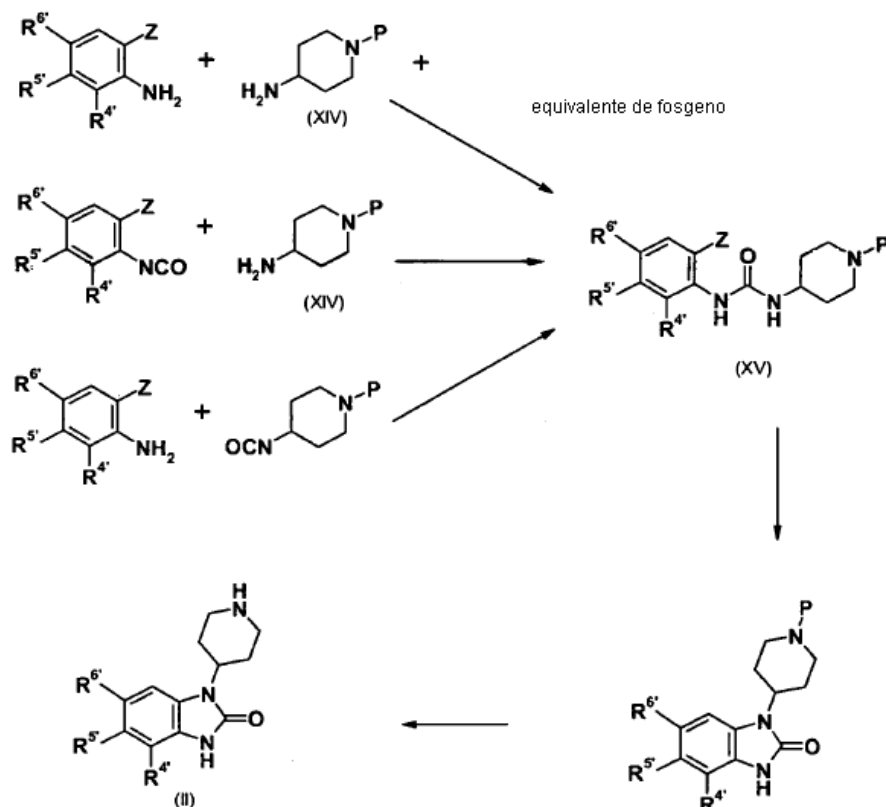


Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por metodología estándar. El compuesto (XIV) en que P = Boc está disponible comercialmente.

35 (b) Ciclación catalizada por metal de un intermedio (XV) seguido por desprotección del nitrógeno de piperidina, en donde R<sup>4</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, trifluoroacetilo,

5 benciloxycarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato. Las condiciones de reacción para la ciclación catalizada por metal se resumen en el Procedimiento C. La urea (XV) puede prepararse usando cualquiera de los métodos clásicos para la formación de urea como se ilustra en el Esquema 2. Los materiales de partida para este procedimiento están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando metodología estándar.

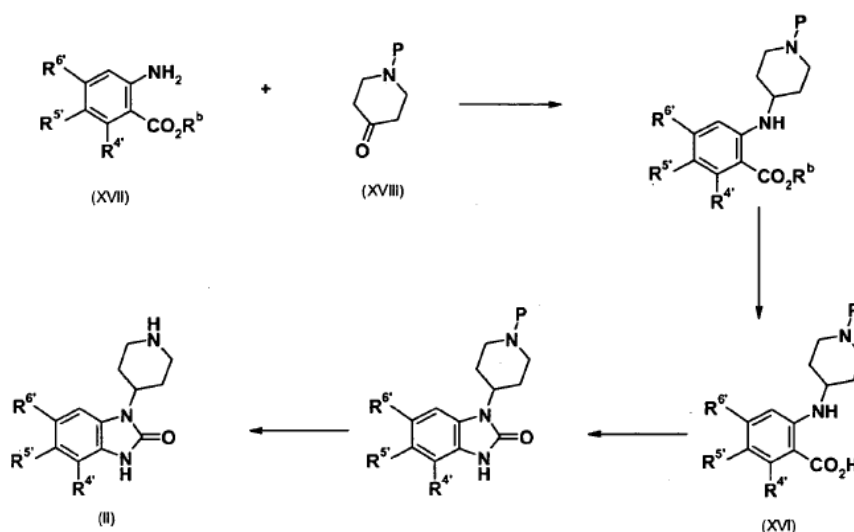
Esquema 2.



10 (c) Transposición de Curtius de un intermedio (XVI), en donde  $R^{4'}$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^{5'}$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^{6'}$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ , P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, y  $R^b$  representa H o un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , por ejemplo, metilo o etilo, seguido por ciclación intramolecular y desprotección del nitrógeno de piperidina (Esquema 3). Los materiales de partida de ácido o éster antranílico (XVII) están disponibles comercialmente o pueden hacerse mediante metodología estándar. El material de partida de piperidona (P = Boc o bencilo) está disponible comercialmente. La transposición de Curtius puede efectuarse usando las condiciones descritas bajo el procedimiento E.

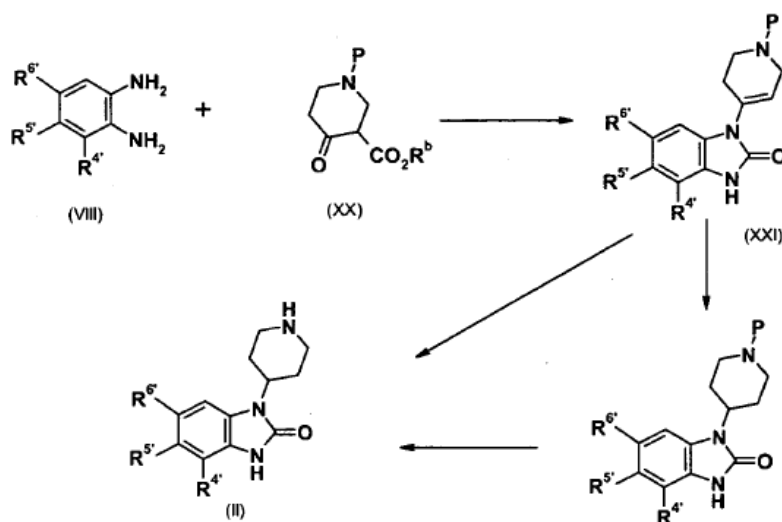
15

Esquema 3.



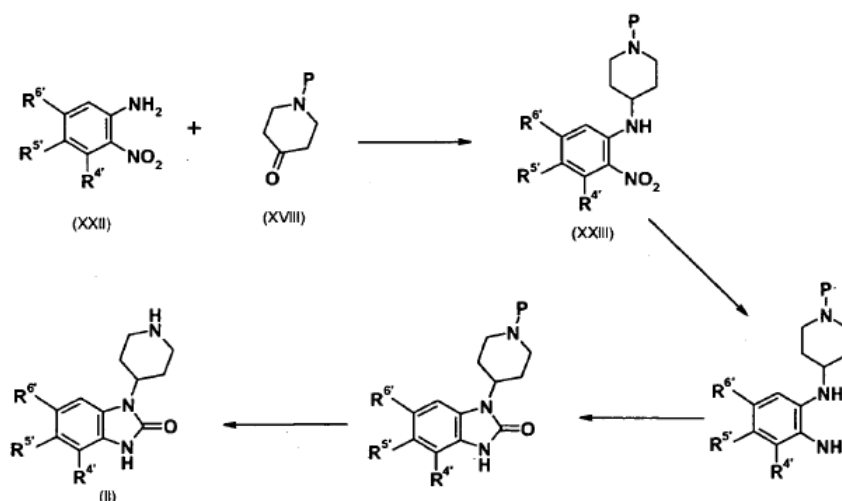
(d) Condensación de una orto-fenilendiamina (VIII) con una 3-alcoxicarbonil-4-piperidona (XX), en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $P$  representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo y  $R^b$  es un grupo alquilo  $C_{1-5}$  (Esquema 4), calentando en un disolvente inerte a temperatura elevada, para proporcionar el intermedio de tetrahidropiridina (XXI). La hidrogenación del doble enlace y la desprotección del nitrógeno de piperidina pueden lograrse de forma separada o dependiente de forma concomitante de la naturaleza precisa del grupo protector  $P$ , para proporcionar el producto deseado (II). Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante metodología estándar. Los compuestos de fórmula (XX) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por metodología estándar.

Esquema 4.



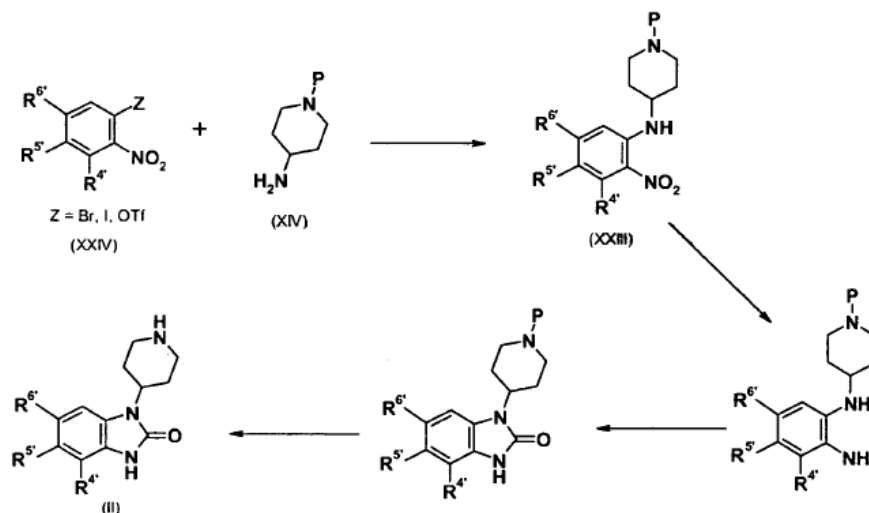
(e) Alquilación reductora de una orto nitroanilina (XXII) con una 4-piperidona N-protegida (XVIII), en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ , y  $P$  representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo, usando por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico para dar el intermedio (XXIII). La reducción del grupo nitro, seguido por ciclación y desprotección como se describe anteriormente proporciona el producto (II) deseado (Esquema 5). Los compuestos de fórmula (XXII) y (XVIII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por metodología estándar.

Esquema 5.



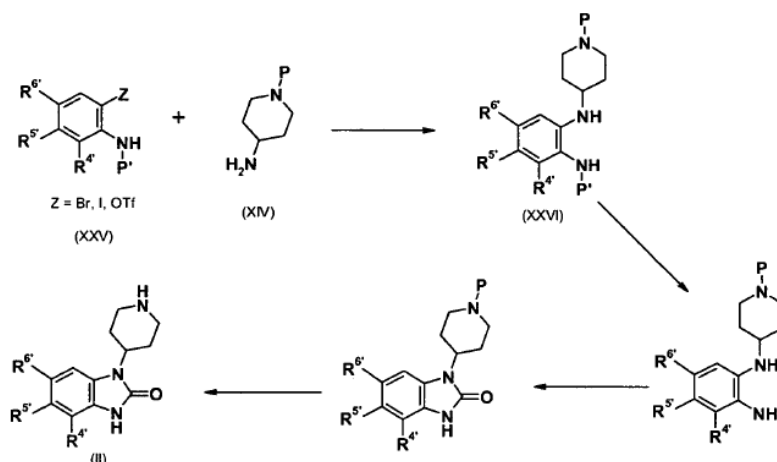
(f) Reacción catalizada por metal entre la amina (XIV) y un compuesto de nitrobenzeno sustituido, adecuadamente (XXIV) en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ , P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato (Esquema 6). Este procedimiento genera intermedios de fórmula (XXIII) y las reacciones posteriores son similares a las del Esquema 5. Los compuestos de fórmula (XXIV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por metodología conocida. El compuesto (XIV) en que P = Boc está disponible comercialmente.

Esquema 6.



(g) Reacción catalizada por metal entre la amina (XIV) y la anilina protegida (XXV), en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ , P y P' representan independientemente un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato, para dar el intermedio (XXVI) (Esquema 7). La desprotección de la anilina seguida por la misma secuencia de reacción que en el Esquema 6 proporciona el intermedio deseado (II). Los compuestos de fórmula (XXV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por metodología conocida, por ejemplo, orto halogenación del grupo anilina opcionalmente protegido. El compuesto (XIV) en que P = Boc está disponible comercialmente.

Esquema 7.

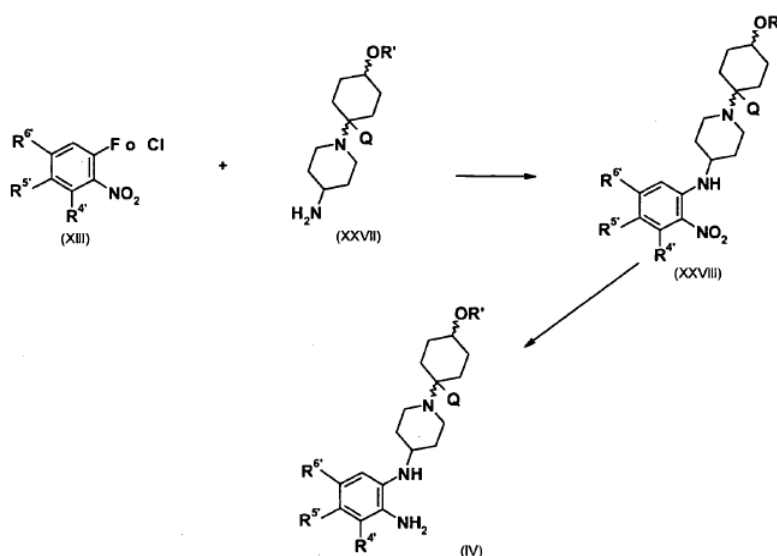


Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por metodología estándar de la literatura.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse por un número de procedimientos diferentes, por ejemplo,

- 5 (h) Desplazamiento de un intermedio orto-fluoro u orto-cloro nitrobenzeno (XXIX) con la amina (XXVII), en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo R como se define anteriormente, o un grupo convertible a R, y Q es como se define anteriormente, para proporcionar el compuesto (XXVIII) seguido por reducción del grupo nitro usando condiciones estándar, por ejemplo, hidrogenación sobre paladio o níquel Raney (Esquema 8). Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por metodología estándar. Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* pueden alcanzarse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.
- 10

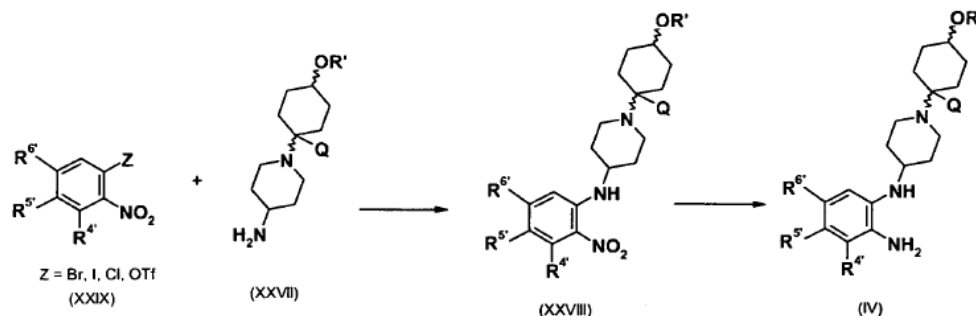
Esquema 8.



- 15 (i) Reacción catalizada por metal de la amina (XXVII) con el nitrobenzeno orto sustituido (XXIX), en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo R como se define anteriormente, o un grupo convertible a R, y Q es como se define anteriormente, para proporcionar el compuesto (XXVIII) (Esquema 9) seguido por las mismas reacciones que se ilustran en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula (XXIX) están disponibles comercialmente o pueden

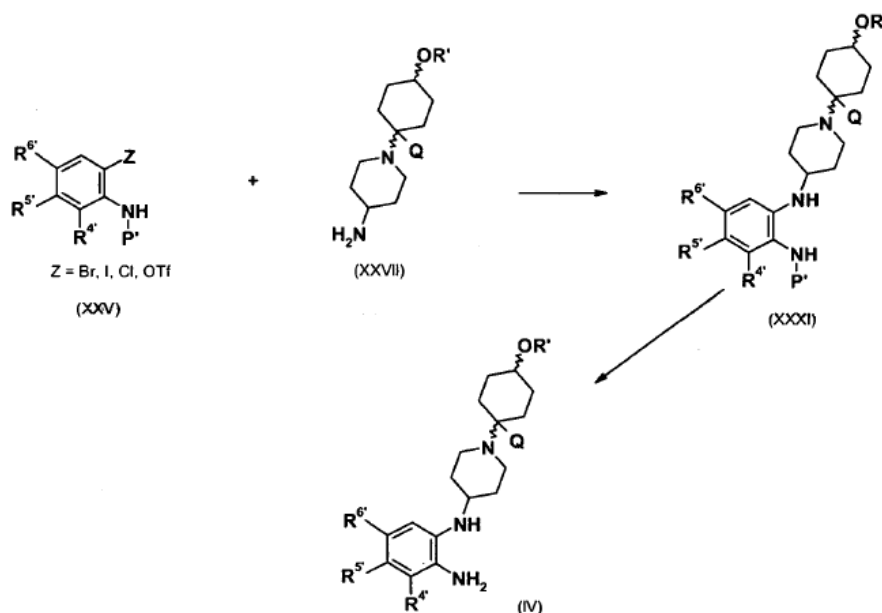
prepararse por metodología estándar. Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* pueden alcanzarse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.

### Esquema 9.



- 5 (j) Reacción catalizada por metal de la amina (XXVII) con el derivado de anilina protegido (XXV), en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo R como se define anteriormente, o un grupo convertible a R, y Q es como se define anteriormente, y  $P'$  representa un grupo protector de nitrógeno tal como acetilo, trifluoroacetilo, Boc, ftalamida, para proporcionar el compuesto (XXXI) (Esquema 10) seguido por desprotección del grupo anilina. Los compuestos de la fórmula (XXV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por metodología estándar. Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* puede alcanzarse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.
- 10

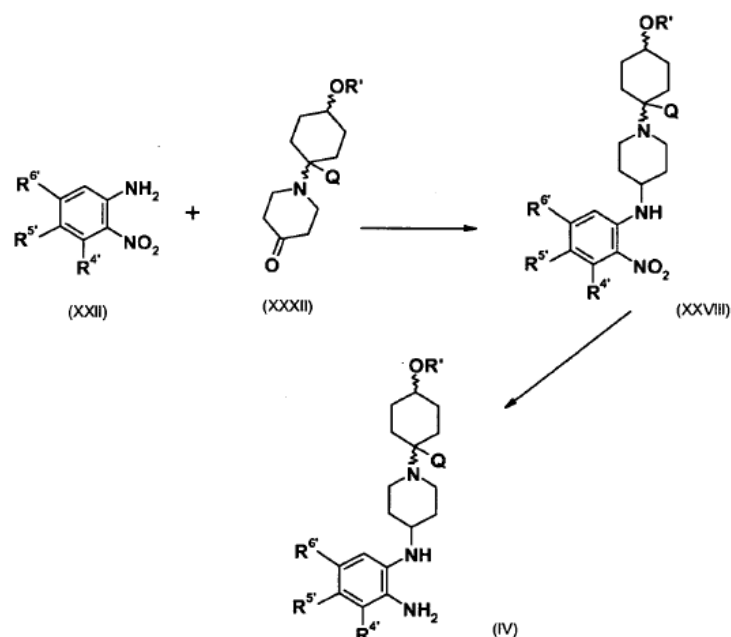
### Esquema 10.



- 15 (k) Alquilación reductora de una orto-nitroanilina (XXII) con la piperidona (XXXII) en donde  $R^4$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^5$  es un grupo  $R^5$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^6$  es un grupo  $R^6$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo R como se define anteriormente, o un grupo convertible a R, y Q es como se define anteriormente, usando por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano para dar el intermedio (XXVIII) (Esquema 11). La reducción del grupo nitro usando, por ejemplo, paladio en carbono o níquel Raney, proporciona el intermedio (IV) deseado. Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* puede alcanzarse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.
- 20



Esquema 11.



Los compuestos de fórmula (V) están disponibles comercialmente, por ejemplo, carbonil diimidazol, fosgeno, disolución de fosgeno en tolueno, difosgeno, trifosgeno, cloroformiato de fenilo, carbonato de dietilo.

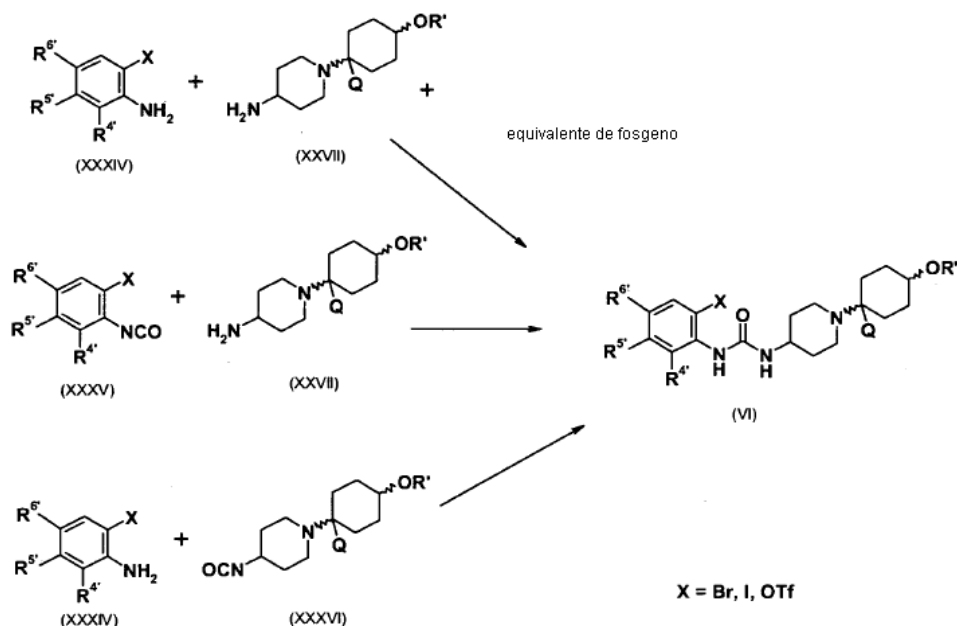
5 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, por ejemplo, la formación de urea puede alcanzarse como se muestra en el Esquema 12 mediante

- Combinación de dos aminas (XXXIV) y (XXVII) con fosgeno o un equivalente de fosgeno usando condiciones estándar. Los equivalentes de fosgeno incluyen carbonil diimidazol, difosgeno, trifosgeno, cloroformiato de fenilo
- Haciendo reaccionar la amina (XXVII) con el isocianato (XXXV)
- Haciendo reaccionar la amina (XXXIV) con el isocianato (XXXVI)

Ambos isocianatos pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes usando metodología estándar para la formación de isocianato.

Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* puede lograrse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.

Esquema 12.



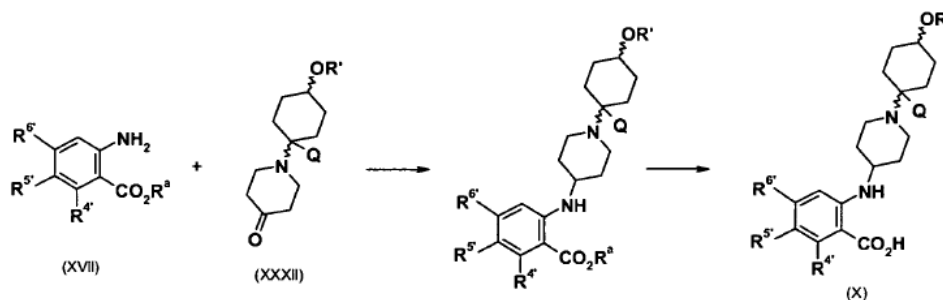
Los catalizadores de paladio y cobre (VII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse como se describe en la literatura (véanse las referencias en el Procedimiento C).

5 Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por rutas conocidas en la literatura, por ejemplo, reducción de un precursor de mono o dinitrobenzeno.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por alquilación reductora de la 3-alcoxicarbonil-4-piperidona con la ciclohexanona sustituida apropiada.

10 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 13. La alquilación reductora de un ácido o éster antranílico (XVII) con la cetona (XXXII), seguido si es apropiado, por hidrólisis del grupo éster. Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* puede alcanzarse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.

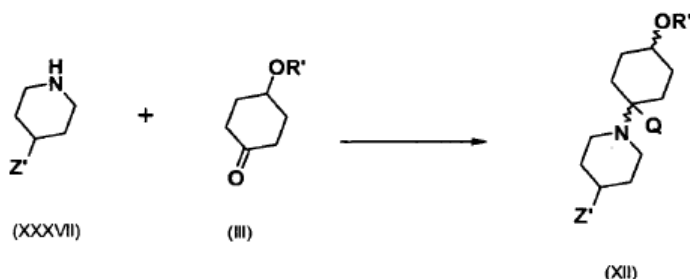
Esquema 13.



Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante los procedimientos de la literatura.

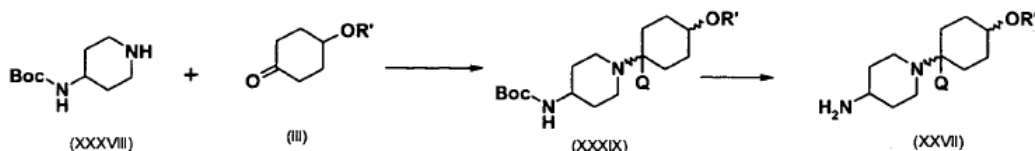
15 Los compuestos de fórmula (XII) donde Q = H pueden prepararse como se muestra en el Esquema 14, por alquilación reductora de (XXXVII) donde Z' representa Z o un grupo convertible en Z con la cetona (III). La conversión de un grupo hidroxilo Z' a Z = cloro o bromo puede lograrse usando metodología estándar, por ejemplo, tratamiento con cloruro de tionilo o trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono. Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* puede alcanzarse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.

## Esquema 14.



El compuesto (XXVII) donde Q = H puede prepararse como se muestra en el Esquema 15. La alquilación reductora de la amina disponible comercialmente (XXXVIII) con la ciclohexanona (III) usando por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano, proporciona el intermedio (XXXIX) que se desprotege usando HCl en etanol o ácido trifluoroacético para proporcionar la amina primaria (XXVII). Se apreciará que la separación de los isómeros *cis* y *trans* puede alcanzarse a cualquier etapa adecuada en la síntesis.

## Esquema 15.



El compuesto (XXVII) donde Q = alquilo puede prepararse como en el procedimiento A2, seguido por desprotección.

Los compuestos de la presente invención son agonistas del receptor M<sub>1</sub>. Los agonistas selectivos del receptor M<sub>1</sub> se dice que son útiles para mejorar los síntomas positivos y cognitivos de los trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides y delirantes y deficiencia cognitiva que incluye trastornos de la memoria tales como enfermedad de Alzheimer, sin efectos secundarios colinérgicos periféricos mediados predominantemente a través de los receptores M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>. Los agonistas del receptor M<sub>1</sub> pueden además ser adecuados para la combinación con otros antipsicóticos típicos y atípicos y otros compuestos activos tales como estabilizadores del humor, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y mejoradores cognitivos, para proporcionar tratamiento mejorado de los trastornos psicóticos.

Así, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente, o una sal o solvato del mismo para uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo para el uso en el tratamiento de un proceso que necesita agonismo de un receptor M<sub>1</sub> muscarínico.

Los términos que describen las indicaciones usadas en este documento se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>a</sup> Edición, publicado por the American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o the International Classification of Diseases, 10<sup>a</sup> Edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en este documento se contemplan como parte de la presente invención. Los números en los corchetes después de las enfermedades enumeradas debajo se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

En el contexto de la presente invención, el término trastorno psicótico incluye Esquizofrenia que incluye los subtipos Tipo Paranoide (295.30), Tipo Desorganizada (295.10), Tipo Catatónica (295.20), Tipo No Diferenciada (295.90) y Tipo Residual (295.60); Trastorno Esquizofreniforme (295.40); Trastorno Esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos Tipo Bipolar y Tipo Depresivo; Trastorno Delirante (297.1) que incluye los subtipos Tipo Erotomaniaco, Tipo Grandioso, Tipo Celoso, Tipo Persecutorio, Tipo Somático, Tipo Mixto y Tipo No Especificado; Trastorno Psicótico Breve (298.8), Trastorno Psicótico Compartido (297.3); Trastorno Psicótico Debido a una Proceso Médico General que incluye los subtipos Con Delirios y Con Alucinaciones; Trastorno Psicótico Inducido por una Sustancia que incluye los subtipos Con Delirios (293.81) y Con Alucinaciones (293.82); y Trastorno Psicótico No Especificado de Otra Forma (298.9).

Otros procesos cuyo tratamiento necesita agonismo de un receptor M<sub>1</sub> muscarínico incluyen:

Depresión y trastornos del humor que incluyen Episodio Depresivo Principal, Episodio Maníaco, Episodio Mixto y Episodio Hipomaniaco; Trastornos Depresivos que incluyen Trastorno Depresivo Principal, Trastorno Distímico

(300.4), Trastorno Depresivo No Especificado de Otra Forma (311); Trastornos Bipolares que incluyen Trastorno Bipolar I, Trastorno Bipolar II (Episodios Depresivos Principales Recurrentes con Episodios Hipomaníacos) (296.89), Trastorno Ciclotímico (301.13) y Trastorno Bipolar No Especificado de Otra Forma (296.80); Otros Trastornos del Humor que incluyen Trastorno del Humor Debido a un Proceso Médico General (293.83) que incluye los subtipos Con Características Depresivas, Con Episodio parecido a Depresivo Principal, Con Características Maníacas y Con Características Mixtas), Trastorno del Humor Inducido por una Sustancia (que incluye los subtipos Con Características Depresivas, Con Características Maníacas y Con Características Mixtas) y Trastorno del Humor No Especificado de Otra Forma (296.90);

Los trastornos de ansiedad que incluyen Trastorno de Ansiedad Social, Ataque de Pánico, Agorafobia, Trastorno de Pánico, Agorafobia Sin Historial de Trastorno de Pánico (300.22), Fobia Específica (300.29) que incluye los subtipos Tipo Animal, Tipo Ambiente Natural, Tipo Daño-Inyección-Sangre, Tipo Situacional y Otro Tipo), Fobia Social (300.23), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (300.3), Trastorno de Estrés Post-traumático (309.81), Trastorno de Estrés Agudo (308.3), Trastorno de Ansiedad Generalizado (300.02), Trastorno de Ansiedad Debido a un Proceso Médico General (293.84), Trastorno de Ansiedad Inducido por una Sustancia y Trastorno de Ansiedad No Especificado de Otra Forma (300.00);

Trastornos relacionados con una sustancia que incluyen Trastornos por Uso de una Sustancia tal como Dependencia de una Sustancia, Ansia por una Sustancia y Abuso de una Sustancia; Trastornos Inducidos por una Sustancia tal como Intoxicación por una Sustancia, Abstinencia de una Sustancia, Delirio Inducido por una Sustancia, Demencia Persistente Inducida por una Sustancia, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por una Sustancia, Trastorno Psicótico Inducido por una Sustancia, Trastorno del Humor Inducido por una Sustancia, Trastorno de Ansiedad Inducido por una Sustancia, Disfunción Sexual Inducida por una Sustancia, Trastorno del Sueño Inducido por una Sustancia y Trastorno de Percepción Persistente Alucinógeno (Flashbacks); Trastornos Relacionados con el Alcohol tal como Dependencia del Alcohol (303.90), Abuso de Alcohol (305.00), Intoxicación Etilíca (303.00), Abstinencia del Alcohol (291.81), Delirio por Intoxicación Alcohólica, Delirio por Abstinencia Alcohólica, Demencia Persistente Inducida por el Alcohol, Trastorno Amnésico Persistente Inducido por el Alcohol, Trastorno Psicótico Inducido por el Alcohol, Trastorno del Humor Inducido por el Alcohol, Trastorno de Ansiedad Inducido por el Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por el Alcohol, Trastorno del Sueño Inducido por el Alcohol y Trastorno Relacionado con el Alcohol No Especificado de Otra Forma (291.9); Trastornos Relacionados con la Anfetamina (o Parecida a la Anfetamina) tal como Dependencia de Anfetamina (304.40), Abuso de Anfetaminas (305.70), Intoxicación por Anfetaminas (292.89), Abstinencia de Anfetamina (292.0), Delirio por Intoxicación de Anfetaminas, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetamina, Trastorno del Humor Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad Inducida por Anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño Inducido por Anfetaminas y Trastorno Relacionado con Anfetaminas No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con la Cafeína tal como Intoxicación por Cafeína (305.90), Trastorno de Ansiedad Inducida por Cafeína, Trastorno del Sueño Inducido por Cafeína y Trastorno Relacionado con la Cafeína No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con el Cannabis tal como Dependencia del Cannabis (304.30), Abuso de Cannabis (305.20), Intoxicación por Cannabis (292.89), Delirio por Intoxicación con Cannabis, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis y Trastorno Relacionado con el Cannabis No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con la Cocaína tal como Dependencia de la Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicación por Cocaína (292.89), Abstinencia de Cocaína (292.0), Delirio por Intoxicación con Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por la Cocaína, Trastorno del Humor Inducido por la Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por la Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por la Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por la Cocaína y Trastorno Relacionado con la Cocaína No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con Alucinógenos tales como Dependencia de Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicación por Alucinógenos (292.89), Trastorno de Percepción Persistente por Alucinógenos (Flashbacks) (292.89), Delirio por Intoxicación por Alucinógenos, Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Humor Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógenos y Trastorno Relacionado con Alucinógenos No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con Inhalantes tales como Dependencia de Inhalantes (304.60), Abuso de Inhalantes (305.90), Intoxicación por Inhalantes (292.89), Delirio por Intoxicación por Inhalantes, Demencia Persistente Inducida por Inhalantes, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes, Trastorno del Humor Inducido por Inhalantes, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhalantes y Trastorno Relacionado con Inhalantes No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con la Nicotina tales como Dependencia de la Nicotina (305.1), Abstinencia de Nicotina (292.0) y Trastorno Relacionado con la Nicotina No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con Opiáceos tales como Dependencia de Opiáceos (304.00), Abuso de Opiáceos (305.50), Intoxicación por Opiáceos (292.89), Abstinencia de Opiáceos (292.0), Delirio por Intoxicación por Opiáceos, Trastorno Psicótico Inducido por Opiáceos, Trastorno del Humor Inducido por Opiáceos, Disfunción Sexual Inducida por Opiáceos, Trastorno del Sueño Inducido por Opiáceos y Trastorno Relacionado con Opiáceos No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con Fenciclidina (o Parecido a la Fenciclidina) tal como Dependencia de la Fenciclidina (304.60), Abuso de la Fenciclidina (305.90), Intoxicación por Fenciclidina (292.89), Delirio por Intoxicación por Fenciclidina, Trastorno Psicótico Inducido por la Fenciclidina, Trastorno de Humor Inducido por Fenciclidina, Trastorno de Ansiedad Inducida por Fenciclidina y Trastorno Relacionados con la Fenciclidina No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastornos Relacionados con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos tales como Dependencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (305.40), Intoxicación por

5 Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.89), Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos (292.0), Delirio por Intoxicación por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Delirio por Abstinencia de Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Demencia Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Amnésico Persistente por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno Psicótico Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Humor Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Disfunción Sexual Inducida por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos, Trastorno del Sueño Inducido por Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos y Trastorno Relacionado con Sedantes, Hipnóticos o Ansiolíticos No Especificado de Otra Forma (292.9); Trastorno Relacionado con Polisustancias tal como Dependencia de Polisustancias (304.80); y Trastornos Relacionados con Otras Sustancias (o Desconocidas) tales como Esteroides Anabólicos, Inhalantes de Nitrato y Óxido Nitroso;

10 Trastornos del Sueño que incluyen trastornos del sueño primario tal como Disomnias tal como Insomnio Primario (307.42), Hipersomnias Primarias (307.44), Narcolepsia (347), Trastornos del Sueño Relacionados con la Respiración (780.59), Trastorno del Sueño por el Ritmo Circadiano (307.45) y Disomnias No Especificadas de Otra Forma (307.47); trastornos del sueño primario tal como Parasomnias tales como Trastorno por Pesadilla (307.47), Trastorno por Terror Nocturno (307.46), Trastorno por Sonambulismo (307.46) y Parasomnia No Especificada de Otra Forma (307.47); Trastornos del Sueño Relacionados con Otro Trastorno Mental tal como Insomnio Relacionado con Otro Trastorno Mental (307.42) e Hipersomnias Relacionadas con Otro Trastorno Mental (307.44); Trastorno del Sueño Debido a un Proceso Médico General; y Trastorno del Sueño Inducido por una Sustancia que incluye los subtipos Tipo Insomnio, Tipo Hipersomnia, Tipo Parasomnia y Tipo Mixto;

15 Trastornos de la alimentación tal como Anorexia Nerviosa (307.1) que incluye los subtipos Tipo Restrictivo y Tipo Atracón/Purga; Bulimia Nerviosa (307.51) que incluye los subtipos Tipo Purgante y Tipo No Purgante; Obesidad; Trastorno de Alimentación Compulsiva; y Trastorno de la Alimentación No Especificado de Otra Forma (307.50);

20 Trastorno Autista (299.00); Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad que incluye los subtipos Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad Tipo Combinado (314.01), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad Tipo Predominantemente No Atento (314.00), Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad Tipo Impulso Hiperactivo (314.01) y Trastorno de Déficit de Atención/Hiperactividad No Especificado de Otra Forma (314.9); Trastorno Hiperkinético; Trastornos del Comportamiento Disruptivo tal como Trastorno de Conducta que incluye los subtipos tipo comienzo en la infancia (321.81), Tipo Comienzo en la Adolescencia (312.82) y Comienzo No Especificado (312.89), Trastorno Negativista Desafiante (313.81) y Trastorno del Comportamiento Disruptivo No Especificado de Otra Forma; y Trastornos por Tic tal como Trastorno de Tourette (307.23);

25 Trastornos de la Personalidad que incluyen los subtipos de Trastorno de la Personalidad Paranoide (301.0), Trastorno de la Personalidad Esquizoide (301.20), Trastorno de la Personalidad Esquizotípica (301.22), Trastorno de la Personalidad Antisocial (301.7), Trastorno Límite de la Personalidad (301.83), Trastorno de la Personalidad Histriónica (301.50), Trastorno de la Personalidad Narcisista (301.81), Trastorno de Personalidad Evasiva (301.82), Trastorno de la Personalidad Dependiente (301.6), Trastorno de la Personalidad Obsesiva-Compulsiva (301.4) y Trastorno de la Personalidad No Especificada de Otra Forma (301.9); y

30 Disfunciones sexuales que incluyen Trastornos del Deseo Sexual tal como Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (302.71), y Trastorno de Aversión Sexual (302.79); trastornos de excitación sexual tal como Trastorno de Excitación Sexual Femenina (302.72) y Trastorno Eréctil Masculino (302.72); trastornos orgásmicos tales como Trastorno Orgásmico Femenino (302.73), Trastorno Orgásmico Masculino (302.74) y Eyaculación Precoz (302.75); trastorno por dolor sexual tal como Dispareunia (302.76) y Vaginismo (306.51); Disfunción Sexual No Especificada de Otra Forma (302.70); parafilias tal como Exhibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Froteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Trasvéstico (302.3), Voyeurismo (302.82) y Parafilia No Especificada de Otra Forma (302.9); trastornos de identidad de género tal como Trastorno de Identidad de Género en Niños (302.6) y Trastorno de Identidad de Género en Adolescentes o Adultos (302.85); y Trastorno Sexual No Especificado de Otra Forma (302.9).

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden además ser útiles para la mejora de la cognición, incluyendo tanto el tratamiento de deficiencia cognitiva en sí mismo y el tratamiento de deficiencia cognitiva en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y procesos psicóticos asociados con la deficiencia cognitiva.

40 En el contexto de la presente invención, el término deficiencia cognitiva incluye, por ejemplo, deficiencia de las funciones cognitivas que incluyen atención, orientación, trastornos del aprendizaje, función de la memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y deficiencia de la memoria asociada a la edad) y el lenguaje; deficiencia cognitiva como resultado de ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con SIDA u otros estados de demencia tal como demencia por multi-ictus, demencia alcohólica, demencia relacionada con hipotiroidismo, y demencia asociada a otros trastornos degenerativos tal como atrofia cerebelar y esclerosis lateral amiotrófica; otros procesos agudos o sub-agudos que pueden provocar declinación cognitiva tal como trauma por delirio o depresión (estados pseudodemencia), trauma de la cabeza, declinación cognitiva relacionada con la edad, ictus, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, deficiencia cognitiva suave, deficiencia cognitiva relacionada

con la edad, deficiencia cognitiva relacionada con el autismo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con la psicosis, y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento post-electroconvulsivo; y trastornos discinéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido neuroléptico y disquinesias tardías.

5 La terapia de la presente invención puede usarse además como un mejorador de la memoria y/o cognición en seres humanos sanos sin déficit cognitivo y/o de memoria.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo para el uso en el tratamiento de un trastorno psicótico. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo para el uso en el tratamiento de esquizofrenia.

10 La invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo para el uso en el tratamiento de deficiencia cognitiva.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un proceso que requiere agonismo de un receptor M<sub>1</sub> muscarínico.

15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico. En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia.

20 La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de deficiencia cognitiva.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos de los mismos pueden además ser adecuados para la combinación con otros compuestos activos, tal como antipsicóticos típicos y atípicos, estabilizadores del humor, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y mejoradores cognitivos para proporcionar tratamiento mejorado de los trastornos psicóticos.

25 Las terapias de combinación de la invención, por ejemplo, se administran de forma complementaria. Por administración complementaria se entiende la administración coincidente o superpuesta de cada uno de los componentes en forma de composiciones o dispositivos farmacéuticos separados. Este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se denomina generalmente por los expertos en la técnica y en este documento como administración terapéutica complementaria; se conoce además como administración terapéutica de adición. Cualquiera de todos los regímenes de tratamiento en que el paciente recibe administración terapéutica separada aunque coincidente o superpuesta, de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un mejorador cognitivo, están dentro del alcance de la actual invención. En una realización de administración terapéutica complementaria como se describe en este documento, un paciente se estabiliza típicamente en una administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un periodo de tiempo y entonces recibe la administración de otro componente. Los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, puede administrarse como tratamiento terapéutico complementario a pacientes que están recibiendo administración de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un mejorador cognitivo, aunque el alcance de la invención incluye también la administración terapéutica complementaria de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para los efectos secundarios extrapiramidales o un mejorador cognitivo a pacientes que están recibiendo la administración de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

45 Las terapias de combinación de la invención pueden administrarse además de forma simultánea. Por administración simultánea se entiende un régimen de tratamiento en donde los componentes individuales se administran juntos, o bien en forma de una única composición farmacéutica o dispositivo que comprende o contiene ambos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, cada uno comprendiendo uno de los componentes, administrados de forma simultánea. Dichas combinaciones de los componentes individuales separados para combinación simultánea puede proporcionarse en forma de un equipo de partes.

50 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. La invención proporciona además compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos para el uso para la administración terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico.

55 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un

paciente que recibe administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos. La invención proporciona además al menos un agente antipsicótico para la administración terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos.

5 La invención proporciona además el uso de una combinación de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además el uso de compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención  
10 proporciona además compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos para el uso para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en el tratamiento de un trastorno psicótico.

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona un equipo de partes para el uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y una o más formas de dosificación adicionales que comprende cada una un agente antipsicótico para la administración terapéutica simultánea.

20 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un mejorador cognitivo.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un mejorador cognitivo en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica complementaria para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

30 La invención proporciona además el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un mejorador cognitivo en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

35 La invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un mejorador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

40 La invención proporciona además el uso de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un mejorador cognitivo en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona un equipo de partes para el uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la presente invención y una o más formas de dosificación adicionales que comprende cada una un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del humor, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un mejorador cognitivo para la administración terapéutica simultánea.

En una realización, el paciente es un ser humano.

50 Ejemplos de fármacos antipsicóticos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, aunque no están limitados a: bloqueantes del canal sodio; antagonistas mezclados de receptor de 5HT/dopamina; moduladores positivos de mGluR5; antagonistas D3; antagonistas 5HT6; moduladores alfa-7 nicotínicos; inhibidores GlyT1 del transportador de glicina; agonista parcial D2/antagonista D3/antagonistas H3; moduladores AMPA; antagonistas NK3 tales como osanetant y talnetant; un antipsicótico atípico, por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida; butirofenonas, tal como haloperidol, pimozida y droperidol; fenotiazinas, tal como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina y acetofenazina; tioxantenos, tal como tiotixeno y clorprotixeno;  
55 tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzisoxazoles; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzisotiazolilpiperazinas; triazina tal como lamotrigina; dibenzoxazepinas, tal como loxapina; dihidroindolonas, tal como molindona; aripirazol; y derivados de los mismos que tienen actividad antipsicótica.

Ejemplos de marcas registradas y suministradores de fármacos antipsicóticos seleccionados que pueden ser adecuados para el uso en la presente invención son como sigue: clozapina (disponible bajo la marca registrada CLOZARIL®, de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible bajo la marca registrada ZYPREXA®, de Lilly); ziprasidona (disponible bajo la marca registrada GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponible bajo la marca registrada RISPERDAL®, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible bajo la marca registrada SEROQUEL®, de AstraZeneca); sertindol (disponible bajo la marca registrada SERLECT®); amisulprida (disponible bajo la marca registrada SOLION®, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponible bajo la marca registrada HALDOL decanoate®); lactato de haloperidol (disponible bajo las marcas registradas HALDOL® e INTENSOL®); clorpromazina (disponible bajo la marca registrada THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK)); flufenazina (disponible bajo la marca registrada PORLIXIN®, de Apothecan, Copley, Schering, Teva y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenazina (disponible bajo la marca registrada PROLIXIN decanoate®); enantato de flufenazina (disponible bajo la marca registrada PROLIXIN®); hidrocloreuro de flufenazina (disponible bajo la marca registrada PROLIXIN®); tiotixeno (disponible bajo la marca registrada NAVANE®, de Pfizer); hidrocloreuro de tiotixeno (disponible bajo la marca registrada NAVANE®), trifluoperazina (dihidrocloreuro de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponible bajo la marca registrada STELAZINE®, de SmithKline Beckman); perfenazina (disponible bajo la marca registrada TRILAFON®, de Schering); hidrocloreuro de perfenazina y amitriptilina (disponible bajo la marca registrada ETRAFON TRILAFON®); tioridazina (disponible bajo la marca registrada MELLARIL®; de Novartis, Roxane, HiTech, Teva y Alpharma), molindona (disponible bajo la marca registrada MOBAN®, de Endo); hidrocloreuro de molindona (disponible bajo la marca registrada MOBAN®); loxapina (disponible bajo la marca registrada LOXITANE®, de Watson); hidrocloreuro de loxapina (disponible bajo la marca registrada LOXITANE®); y succinato de loxapina (disponible bajo la marca registrada LOXITANE®). Además, pueden usarse benperidol (Glianimon®), perazina (Taxilan®) o melperona (Eunerpan®).

Otros fármacos antipsicóticos adecuados incluyen promazina (disponible bajo la marca registrada SPARINE®), triflupromazina (disponible bajo la marca registrada VESPRIN®), clorprotixeno (disponible bajo la marca registrada TARACTAN®), droperidol (disponible bajo la marca registrada INAPSINE®), acetofenazina (disponible bajo la marca registrada TINDAL®), proclorperazina (disponible bajo la marca registrada COMPAZINE®), metotrimeprazina (disponible bajo la marca registrada NOZINAN®), pipotiazina (disponible bajo la marca registrada PIPOTRIL®), iloperidona, pimozida y flupentixol.

Los fármacos antipsicóticos enumerados anteriormente por Marca Registrada pueden estar también disponibles a partir de otros suministradores bajo una Marca Registrada diferente.

En un aspecto adicional de la invención, los agentes antipsicóticos adecuados incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona, talnetant y osanetant.

Los estabilizadores del humor que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen litio, valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina y tiagabina.

Los fármacos antidepresivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de serotonina, antagonistas de CRF-1, inhibidores de Cox-2/antagonistas duales de SSRI; inhibidores de reabsorción triple de dopamina/noradrenalina/serotonina; antagonistas de NK1; antagonistas duales de NK1 y NK2; antagonistas duales de NK1/SSRI; antagonistas de NK2; agonistas de serotonina (tal como rauwolscina, yohimbina y metoclopramida); inhibidores de reabsorción de serotonina (tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina y sertralina); inhibidores de reabsorción dual de serotonina/noradrenalina (tal como venlafaxina, reboxetina, duloxetina y milnacipran); inhibidores de reabsorción de noradrenalina (tal como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tal como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); antagonistas de 5HT3 (tal como, por ejemplo, ondansetrón y granisetron); y otros (tal como bupropion, amineptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

Los ansiolíticos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de V1b, antagonistas de 5HT7 y benzodiacepinas tal como alprazolam y lorazepam.

Los fármacos para los efectos secundarios extrapiramidales que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen anticolinérgicos (tal como benzotropina, biperideno, prociclidina y trihexifenidilo), antihistaminas (tal como difenhidramina) y dopaminérgicos (tal como amantadina).

Los mejoradores cognitivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tal como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina), antagonistas H3 y agonistas M1 muscarínicos (tal como cevimelina).

En una realización, el ingrediente activo para el uso en combinación con un compuesto de la presente invención, es un antipsicótico atípico, por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona o amisulprida.



En una realización, el ingrediente activo para el uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antipsicótico típico, por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoroperazina, tiotixina, haloperidol, tiflurpromazina, pimozida, droperidol, clorprotixeno, molindona o loxapina.

- 5 En otra realización, el ingrediente activo para el uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un estabilizador del humor, por ejemplo, litio, valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina o tiagabina.

- En otra realización, el ingrediente activo para el uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antidepresivo, por ejemplo un agonista de serotonina (tal como rauwolscina, yohimbina o metoclopramida); un inhibidor de reabsorción de serotonina (tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina o sertralina); un inhibidor dual de reabsorción de serotonina/noradrenalina (tal como venlafaxina, reboxetina, duloxetina o milnacipran); unos inhibidores de reabsorción de noradrenalina (tal como reboxetina), unos antidepresivos tricíclicos (tal como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina o trimipramina); un inhibidor de monoamina oxidasa (tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina o tranilcipromina); u otros (tal como bupropión, amineptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona o trazodona).
- 10
- 15

En otra realización, el ingrediente activo para el uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un ansiolítico, por ejemplo una benzodiacepina tal como alprazolam o lorazepam.

- 20 Para el uso en medicina, los compuestos de la presente invención se administran normalmente como una composición farmacéutica estándar. La presente invención por lo tanto, proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente o una sal o solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser para el uso en el tratamiento de cualquiera de los procesos descritos en este documento.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y la composiciones farmacéuticas pueden adaptarse por consiguiente.

Los compuestos de fórmula (I) como se describen anteriormente y sus sales o solvatos que están activos cuando se dan de forma oral, pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas o píldoras.

- 30 Una formulación líquida consistirá generalmente en una suspensión o disolución del compuesto o sal o solvato en un(os) vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener además un agente de suspensión, conservante, aromatizante o agente colorante.

- 35 Una composición en forma de un comprimido puede prepararse usando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s) usado(s) de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

- 40 Una composición en forma de una cápsula puede prepararse usando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, pueden prepararse bolitas que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y después rellenando en una cápsula de gelatina dura; de forma alternativa, puede prepararse una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s), por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión se rellena entonces en una cápsula de gelatina blanda.

- 45 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compuesto o sal o solvato en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuate o aceite de sésamo. De forma alternativa, la disolución puede liofilizarse y después reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

- 50 Las composiciones para la administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una disolución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso aceptable farmacéuticamente, y se presentan normalmente en cantidades únicas o multidosas en forma estéril en un envase sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o relleno para usar con un dispositivo atomizador. De forma alternativa, el envase sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula de medida que se pretende que se elimine una vez que los contenidos del envase se han agotado. Donde la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación de aerosol pueden además tomar la forma de un atomizador de bomba.
- 55

Composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, píldoras y pastillas, en donde el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

5 Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches. La composición puede estar en forma de dosificación unitaria como un comprimido, cápsula o ampolla.

10 Cada unidad de dosificación para administración oral contiene, por ejemplo, de 1 a 250 mg (y para administración parenteral contiene, por ejemplo, de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo calculado como la base libre.

15 El componente o componentes de agente antipsicótico usados en la terapia complementaria de la presente invención pueden administrarse además en sus formas básicas o ácidas como sea apropiado o, donde sea apropiado, en forma de una sal u otro derivado. Todos los solvatos y todas las formas físicas alternativas del agente o agentes antipsicóticos o sus sales o derivados como se describen en este documento, que incluyen aunque no están limitados a formas cristalinas alternativas, formas amorfas y polimorfas, están también en el alcance de esta invención. En el caso del agente o agentes antipsicóticos, las formas y derivados son, por ejemplo, aquellas que están aprobadas para la administración terapéutica como monoterapias, que incluyen las mencionadas anteriormente, aunque todas las referencias a agentes antipsicóticos en este documento incluyen todas las sales u otros derivados de los mismos, y todos los solvatos y formas físicas alternativas de los mismos.

20 Para la administración terapéutica complementaria según la invención, los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos y el agente o agentes antipsicóticos o sus sales, derivados o solvatos, pueden administrarse cada uno en forma pura, aunque cada uno de los componentes se formulará, por ejemplo, en cualquier composición aceptable y eficaz farmacéuticamente adecuada que proporciona niveles eficaces del componente respectivo en el cuerpo. La elección de las composiciones farmacéuticas más apropiadas para cada componente está dentro de la competencia de la técnica, y puede ser la misma forma o formas diferentes para cada uno de los componentes. Las formulaciones adecuadas incluyen, aunque no están limitadas a comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras, supositorios, polvos reconstituibles o preparados líquidos tales como disoluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

30 Para la administración simultánea como una composición combinada de compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes antipsicóticos según la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos y el agente o agentes antipsicóticos y sus sales, derivados o solvatos, pueden administrarse juntos en forma pura, aunque los componentes se formularán, por ejemplo, en cualquier composición aceptable y eficaz adecuada farmacéuticamente que proporciona niveles eficaces de cada uno de los componentes en el cuerpo. La elección de las composiciones farmacéuticas más apropiadas para los componentes combinados está dentro de la competencia de la técnica. Las formulaciones adecuadas incluyen, aunque no están limitadas a comprimidos, comprimidos sub-linguales, composiciones bucales, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras, supositorios, polvos reconstituibles o preparados líquidos tales como disoluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Para obtener consistencia de administración complementaria, las composiciones de cada uno de los componentes, o de la combinación de los componentes están, por ejemplo, en forma de una dosis unitaria.

El término "tratamiento" incluye profilaxis, donde esto es apropiado para el(los) proceso(s) relevante(s).

#### 40 Métodos de Ensayo Biológico

##### Experimentos FLIPR en el receptor M<sub>1</sub> para determinar la potencia agonista/antagonista

##### Ensayo A

45 Los compuestos de la invención se caracterizaron en un ensayo funcional para determinar su capacidad para activar la ruta del calcio intracelular en células CHO con expresión estable de receptores muscarínicos humanos usando tecnología FLIPR (Lector Fluorométrico de Placas de Imagen). Brevemente, las células CHO-M1 se pusieron en una placa (20.000/pocillo) y se dejaron crecer toda la noche a 37 grados. El medio se eliminó y se añadieron 30 uL de tampón de carga (HBSS con HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía tinte FLIPR Calcio 3 (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA), según las instrucciones del fabricante. Después de incubación a 37 grados durante 45-60 minutos, se añadieron 10 uL del tampón de ensayo (HBSS con HEPES 20 mM y probenecid 2,5 mM, pH 7,4) que contenían compuestos de ensayo a cada pocillo en el instrumento de FLIPR. La respuesta del calcio se monitorizó para determinar agonismo. Las placas se incubaron entonces durante otros 30 minutos antes de añadirse 10 uL de tampón de ensayo que contenía acetilcolina a un EC<sub>80</sub>, como el desafío agonista. La respuesta del calcio se monitorizó entonces de nuevo para determinar el antagonismo del compuesto a la acetilcolina. Las curvas de concentración-respuesta tanto del agonismo como del antagonismo en receptores M1, se llevaron a cabo para cada compuesto. Los resultados se importaron al paquete de análisis de datos ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los pEC<sub>50</sub>/pIC<sub>50</sub>

resultantes. Las actividades intrínsecas de compuestos agonistas se calcularon como porcentaje de la respuesta FLIPR máxima inducida por acetilcolina (es decir, usando acetilcolina a EC<sub>100</sub> como el control).

#### Ensayo B

5 Los compuestos de la invención se caracterizaron en un ensayo funcional para determinar su capacidad para activar la ruta del calcio intracelular en células CHO con expresión estable de receptores muscarínicos humanos usando tecnología FLIPR (Lector Fluorométrico de Placas de Imagen). Brevemente, las células CHO-M1 se pusieron en una placa (15.000/pocillo) y se dejaron crecer toda la noche a 37 grados. El medio se eliminó y se añadieron 30 uL de tampón de carga (HBSS con probenecid 2,5 mM, Fluo-4 2 uM, Negro Brillante 500 uM, pH 7,4). Después de la incubación a 37 grados durante 90 minutos, se añadieron 10 uL del tampón de ensayo (HBSS con probenecid 2,5 mM, pH 7,4) que contenía compuestos de ensayo, a cada pocillo en el instrumento de FLIPR. La respuesta del calcio se monitorizó para determinar agonismo. Las placas se incubaron entonces durante otros 30 minutos antes de añadirse 10 uL de tampón de ensayo que contenía acetilcolina a un EC<sub>80</sub>, como el desafío agonista. La respuesta del calcio se monitorizó entonces de nuevo para determinar el antagonismo del compuesto a acetilcolina. Las curvas de concentración-respuesta tanto de agonismo como de antagonismo en receptores M1 se llevaron a cabo para cada compuesto. Los resultados se importaron al paquete de análisis de datos ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ), donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los pEC<sub>50</sub>/fpKi resultantes. Las actividades intrínsecas de compuestos agonistas se calcularon como porcentaje de la respuesta FLIPR máxima inducida por acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto, y se convirtieron a una fracción entre 0 y 1 (es decir, se calcularon usando una respuesta máx. de 100% a partir de una curva estándar de acetilcolina ajustada, que contenía concentraciones múltiples, como control).

Los Ejemplos 1-10 posteriores se ensayaron en uno o ambos de los ensayos anteriores y se encontró que tenían un valor pEC<sub>50</sub> de > 6,0 en el receptor M<sub>1</sub> muscarínico, y actividad intrínseca > 50%.

#### Experimentos FLIPR en el receptor M<sub>1</sub> para determinar la actividad intrínseca agonista

#### Ensayo A

25 Para determinar las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas M1, los compuestos de la invención se caracterizaron en experimentos FLIPR en células U2OS con expresión transitoria de receptores M1 muscarínicos humanos. Brevemente, las células U2OS se transdujeron con virus BacMam M1 (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z y Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Los Receptores y Canales 10 (3-4): 99-109) en 2x10<sup>6</sup>/mL de suspensión celular con relación virus/célula al 0,1% (v/v). La relación de virus a célula se determinó en experimentos separados por valoración funcional por ser la más apropiada para medir las actividades intrínsecas de agonistas parciales. Después de mezclar con virus en suspensión, las células se pusieron entonces en una placa (10.000/pocillo) y se dejaron crecer toda la noche a 37 grados. El experimento FLIPR se realizó entonces al día siguiente usando el mismo protocolo que se describió anteriormente para las células CHO-M1. Los resultados se importaron al paquete de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los valores pEC<sub>50</sub> resultantes. Las actividades intrínsecas de compuestos agonistas se calcularon como porcentaje de la respuesta FLIPR máxima inducida por acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto, y se convirtieron a una fracción entre 0 y 1 (es decir, se calcularon usando una respuesta máx. de 100% a partir de una curva estándar de acetilcolina ajustada, que contenía concentraciones múltiples, como control).

#### Ensayo B

Para determinar las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas M1, los compuestos de la invención se caracterizaron en los experimentos FLIPR en células CHO con expresión transitoria de receptores M1 muscarínicos humanos. Brevemente, las células CHO se transdujeron con virus BacMan M1 (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z y Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Los Receptores y los Canales 10 (3-4): 99-109) a una multiplicidad de infección de 6. La relación virus a célula se determinó en experimentos separados por valoración funcional por ser la más apropiada para medir actividades intrínsecas de agonistas parciales. Después de mezclar con virus en suspensión, las células se colocaron entonces en una placa (15.000/pocillo) y se dejaron crecer toda la noche a 37 grados. De forma alternativa, las células se congelaron después en viales de 1 ml a una concentración de 4,8x10<sup>7</sup> células/ml en Suero Bovino Fetal dializado al 90%, Sulfóxido de Dimetilo al 10% a -140 grados. Las células podrían entonces descongelarse en el día anterior al ensayo, colocarse en placas (15.000/pocillo) y dejarse crecer toda la noche a 37 grados. El experimento FLIPR se llevó a cabo en el día después de la colocación en la placa usando el mismo protocolo como se describe arriba para células CHO-M1. Los resultados se importaron al paquete de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron mediante ajuste de curva no lineal y se calcularon los valores de pEC<sub>50</sub>. Las actividades intrínsecas de compuestos agonistas se calcularon como porcentaje de respuesta FLIPR máxima inducida por acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto, y se convirtieron a una fracción entre 0 y 1 (es decir, se

calcularon usando una respuesta máx. 100% a partir de la curva estándar de acetilcolina ajustada, que contenía concentraciones múltiples, como control).

Los Ejemplos 1-10 posteriores se ensayaron en este ensayo y se encontró que tenían un valor pEC<sub>50</sub> de > 6,0 en el receptor M<sub>1</sub> muscarínico, y actividad intrínseca de más que o igual a 0,3.

#### 5 Experimentos FLIPR en receptor M<sub>2-5</sub> para determinar la selectividad del subtipo de receptor

##### Ensayo A

10 Para determinar la selectividad de los compuestos de la invención frente a otros subtipos de receptor muscarínico, los compuestos se caracterizaron en experimentos FLIPR en células CHO con expresión estable de receptores muscarínicos humanos, M2, M3, M4 o M5. En el caso de receptores M2 y M4, la proteína G quimérica Gq15 se co-expresó también a receptores asociados a la ruta de señalización de calcio. Brevemente, las células se colocaron en placas (20.000/pocillo) y se dejaron crecer toda la noche a 37 grados. El experimento FLIPR se llevó entonces a cabo al día siguiente usando el mismo protocolo como se describe anteriormente para células CHO-M1. Los resultados se importaron al paquete de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los valores pEC<sub>50</sub>/pIC<sub>50</sub> resultantes.

##### 15 Ensayo B

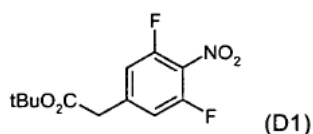
20 Para determinar la selectividad de los compuestos de la invención frente otros subtipos de receptor muscarínico, los compuestos se caracterizaron en experimentos FLIPR en células CHO con expresión estable de receptores muscarínicos humanos, M2, M3, M4 o M5. En el caso de los receptores M2 y M4, la proteína G quimérica Gq15 se co-expresó además a receptores de acoplamiento a la ruta de señalización de calcio. Brevemente, las células se pusieron en placas (15.000/pocillo) y se dejaron crecer toda la noche a 37 grados. El experimento FLIPR se llevó a cabo entonces al siguiente día usando el mismo protocolo como se describe anteriormente para las células CHO-M1. Los resultados se importaron al paquete de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los valores pEC<sub>50</sub>/fpKi resultantes.

25 Los Ejemplos 1-10 posteriores se ensayaron en este ensayo y se encontró que eran selectivos para el receptor M1 por encima de los receptores M2, M3, M4 y M5, con selectividad típica (relación de pEC<sub>50</sub>'s) de ≥ 10 veces, y en ciertos casos ≥ 100 veces.

30 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes. En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la referencia a una Descripción por número. Esto se proporciona meramente para la asistencia al químico experto. El material de partida puede no necesariamente haberse preparado a partir de la carga a la que se refiere. SCX se refiere a una resina de intercambio de iones de ácido sulfónico suministrada por Varian.

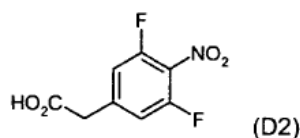
Todas las reacciones se hicieron o bien bajo argón o pueden hacerse bajo argón, a menos que se afirme otra cosa (por ejemplo, reacciones de hidrogenación).

#### **Descripción 1. 3,5-Difluoro-4-nitrofenilacetato de t-butilo (D1)**

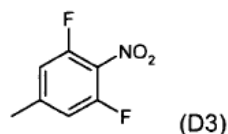


40 Se añadió una mezcla de 2,6-difluoronitrobenzono (2,5 g), cloroacetato de t-butilo (3,8 ml) y N-metil-pirrolidona (50 ml) durante 20 minutos a -10°C a -20°C a una disolución de t-butoxido de potasio (4,2 g) en N-metil-pirrolidona (50 ml). Después de 30 min más a la misma temperatura, la reacción se vertió en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 2M y después se extrajo dos veces con hexano. Secado, evaporación y cromatografía (20 g de sílice, 1:1 hexano:diclorometano) dio el compuesto de título como un aceite amarillo, 1,3 g.

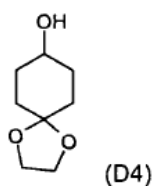
#### **Descripción 2. Ácido 3,5-difluoro-4-nitrofenilacético (D2)**



Una mezcla de 3,5-difluoro-4-nitrofenilacetato de t-butilo (D1, 1,3 g) y HCl 4M en dioxano (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se evaporó para dar el compuesto del título, 1,0 g.

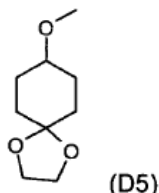
**Descripción 3. 3,5-Difluoro-4-nitrotolueno (D3)**

5 Una mezcla de ácido 3,5-difluoro-4-nitrofenilacético (D2, 1,0 g), carbonato de potasio (0,6 g) y dimetilformamida (5 ml), se agitó a 50°C durante 30 min, después se enfrió y se repartió entre ácido clorhídrico 2M y hexano. Secado, evaporación y cromatografía (20 g de sílice, 0-20% de acetato de etilo en hexano) dio el compuesto del título como un aceite amarillo, 0,65 g.

**Descripción 4. 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D4)**

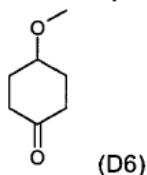
10 Se disolvió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (64 mmoles, 10 g) en etanol (125 ml) y se trató con NaBH<sub>4</sub> (1,2 eq., 76,8 mmoles, 2,9 g), a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó con NaOH (25 ml, disolución acuosa 2N). La disolución acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título, 8,3 g, 82%, como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN □ (d<sup>6</sup>DMSO, 400 MHz): 1,44 (4H, m), 1,65 (4H, m), 3,55 (1H, d ancho), 3,83 (4H, m), 4,48 (1H, d).

**15 Descripción 5. 8-(Metiloxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D5)**

20 Se disolvió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D4, 52,5 mmoles, 8,3 g) en dimetilformamida (200 ml) y se añadió hidruro sódico (2 eq., 105 mmoles, 4,2 g) a 0°C poco a poco. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se añadió yodometano (2 eq., 6,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se apagó con metanol, se repartió entre acetato de etilo y agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto en bruto. La cromatografía (acetato de etilo/n-hexano) proporcionó el compuesto del título, 7,3 g, 80%, como un aceite incoloro.

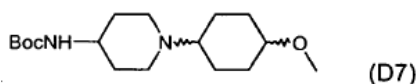
25 <sup>1</sup>HRMN □ (d<sup>6</sup>DMSO, 400 MHz): 1,46 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,73 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,83 (4H, m)

**Descripción 6. 4-(Metiloxi)ciclohexanona (D6)**

5 Se disolvió 8-(metiloxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D5, 62,2 mmoles, 11,9 g) en 10 ml de tetrahidrofurano y se añadió HCl (50 ml de disolución acuosa 5M) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El tetrahidrofurano se evaporó entonces, la mezcla se basificó a pH = 10 y se extrajo con acetato de etilo (3x); las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título, 8,2 g, conversión completa.

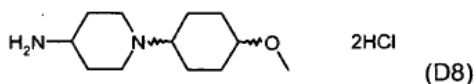
<sup>1</sup>HMRN □ (d<sup>6</sup>DMSO, 400 MHz): 1,92 (4H, m), 2,20 (2H, m), 2,348 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,53 (1H, m)

**Descripción 7. [1-(4-Metoxiciclohexil)-4-piperidinil]carbamato *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D7)**



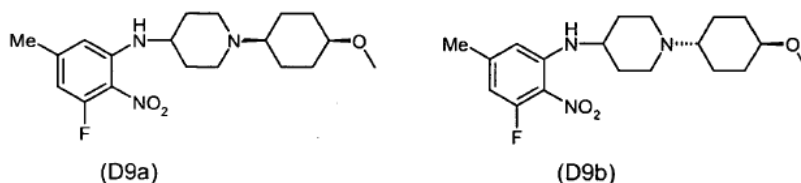
10 Una disolución de 4-metoxiciclohexanona (D6, 4,5 g) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (9,0 g) y triacetoxiborohidruro sódico (16,0 g), se agitó entonces a temperatura ambiente durante 18 h, se repartió entonces entre diclorometano y agua a pH 9. Secado, evaporación y cromatografía (50 g de sílice, 0-10% de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, 7,0 g.

**Descripción 8. Dihidrocloruro de *cis/trans*-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D8)**



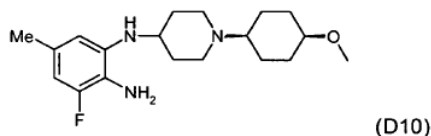
15 Una disolución de [1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D7, 7,0 g) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente se trató con HCl 4M en dioxano (25 ml). Después de 4h, la evaporación dio el compuesto del título, 6,3 g.

**Descripción 9. *cis* y *trans*-N-(3-Fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D9a, D9b)**

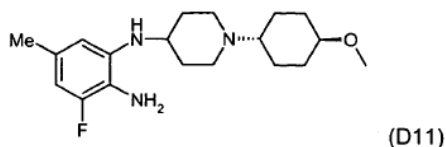


20 Una disolución agitada de 3,5-difluoro-4-nitrotolueno (D3, 0,65 g) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con diisopropiletilamina (2,0 ml) y dihidrocloruro de 1-[4-(metoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D8, mezcla *cis:trans*, 0,8 g) y se calentó a 50°C durante 72 h. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua, después se enfrió, se evaporó y se cromatografió (columna Biotage KP-NH™-sílice eluyendo con acetato de etilo 0-25%/hexano) para dar el isómero *cis* (D9a, 250 mg) y *trans* (D9b, 140 mg) del compuesto del título.

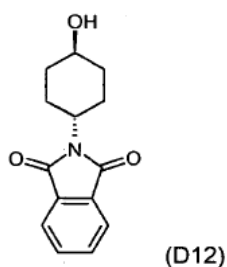
**Descripción 10. *cis*-3-Fluoro-5-metil-N-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencendiamina (D10)**



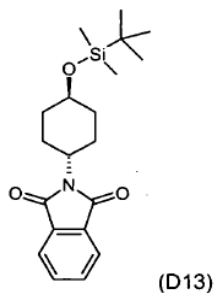
30 Una suspensión agitada de *cis*-N-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D9a, 250 mg) en etanol (14 ml) a 50°C se trató con níquel Raney (1,4 ml de suspensión acuosa al 10%) seguida por adición en gotas de hidrato de hidracina (0,35 ml). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1h, después se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se evaporó y se evaporó de nuevo a partir de tolueno para proporcionar el compuesto del título, 210 mg.

**Descripción 11. *trans*-3-Fluoro-5-metil-*N*-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenodiamina (D11)**

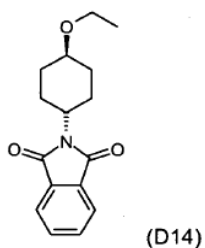
5 Una suspensión agitada de *trans*-*N*-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D9b, 140 mg) en etanol (8 ml) a 50°C, se trató con níquel Raney (0,8 ml de suspensión acuosa al 10%) seguido por adición en gotas de hidrato de hidracina (0,2 ml). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1h, después se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se evaporó y evaporó de nuevo a partir de tolueno para proporcionar el compuesto del título, 130 mg.

**Descripción 12. *trans*-*N*-(4-Hidroxiciclohexil)ftalamida (D12)**

10 Se añadió *N*-etoxicarbonilftalamida (100 g) a una mezcla de hidrocloreto de *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (69 g), carbonato de potasio (158 g) y agua (1l) a temperatura ambiente. Después de 3h se aisló el compuesto del título por filtración, lavando con agua, después con acetato de etilo, 95 g.

**Descripción 13. *trans*-*N*-(4-terc-Butildimetilsililoxiciclohexil)ftalamida (D13)**

15 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (60 g) en partes a una mezcla de *trans*-*N*-(4-hidroxiciclohexil)ftalamida (D12, 95 g), imidazol (55 g) y dimetilformamida (200 ml) a 20-30°C (interno, enfriamiento con hielo). Después de agitar durante 3 h más a 40°C la mezcla se repartió en agua/hexano. El secado y evaporación de la fase orgánica dio el compuesto del título cristalizado a partir de pentano, 92 g.

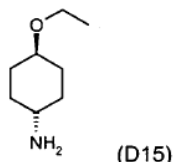
**Descripción 14. *trans*-*N*-(4-Etoxiciclohexil)ftalamida (D14)**

20 Se añadió acetaldehído (10 ml) en acetonitrilo (50 ml) durante 30 minutos a una disolución de *trans*-*N*-(4-terc-butildimetilsililoxiciclohexil)ftalamida (D13, 50,0 g), tribromuro de bismuto (6,7 g), trietilsilano (27 ml) en acetonitrilo

(500 ml) agitado a temperatura de baño de hielo y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró y el sólido gris resultante y el filtrado se trabajaron de forma separada. El filtrado se evaporó y se trató con hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16,35 g). El sólido gris se lavó con diclorometano, el extracto de diclorometano se evaporó y el residuo se agitó con hexano (200 ml) para dar una segunda cosecha del compuesto del título como un sólido blanco (17,47 g).

5

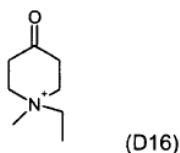
**Descripción 15. *trans*-4-Etoxiciclohexilamina (D15)**



Una disolución de *trans*-N-(4-etoxiciclohexil)ftalamida (D14, 16,35 g), hidrato de hidracina (12 ml) en etanol (300 ml) y metanol (200 ml) se agitaron a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó para dar una suspensión, que se trató con dietiléter y se filtró. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso contaminado con éter (8,16 g).

10

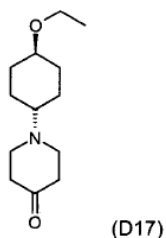
**Descripción 16. Yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D16)**



Se añadió yodometano (65 ml) en partes a una disolución de 1-etil-4-piperidona (100 g) en acetona (1l) a 20-30°C (interno, enfriamiento por hielo). Después de agitar durante 3 h más se obtuvo el compuesto del título por filtración, 189 g.

15

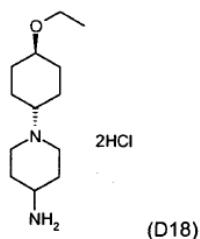
**Descripción 17. *trans*-1-(4-Etoxiciclohexil)-4-piperidona (D17)**



Se calentó una mezcla de metiyoduro de 1-etil-4-piperidona (D16, 27 g), *trans*-4-etoxiciclohexilamina (D15, 8,16 g), carbonato de potasio (13,5 g), agua (100 ml) y etanol (200 ml) durante 3 horas a 80°C, después se enfrió toda la noche. La mezcla se repartió con bicarbonato sódico acuoso y diclorometano. La fase de diclorometano se separó, se lavó con salmuera y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un aceite coloreado ámbar (13,2 g).

20

**Descripción 18. Dihidrocloruro de *trans*-1-(4-etoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D18)**

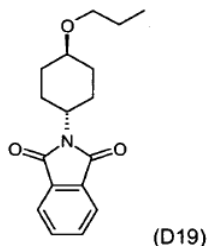


25



Se hidrogenó una mezcla de *trans*-1-(4-etoxiciclohexil)-4-piperidona (D17, 13,2 g), amoníaco 2M en metanol (300 ml) y paladio al 10% en pasta de carbono (4 g) a 50 psi a temperatura ambiente durante 18 h, después se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (9,5 g) como un aceite.

**Descripción 19. *trans*-N-(4-Propoxiciclohexil)ftalimida (D19)**

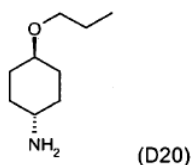


5

Una disolución de *trans*-N-(4-terc-butildimetilsiloxiciclohexil)ftalamida (D13, 45 g) en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente se trató de forma secuencial con trietilsilano (24 ml), tribromuro de bismuto (6 g), y (en gotas) propanal (11 ml) a 20-30°C (interno, enfriamiento con hielo). Después de 30 min más la disolución se repartió en bicarbonato sódico acuoso/acetato de etilo. El secado y evaporación de la fase orgánica dio el compuesto del título cristalizado a partir de pentano, 20 g.

10

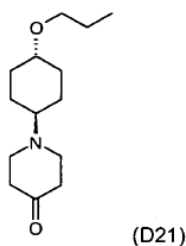
**Descripción 20. *trans*-4-Propoxiciclohexilamina (D20)**



Una mezcla de *trans*-N-(4-propoxiciclohexil)ftalamida (D19, 20 g), hidrato de hidracina (15 ml) y etanol (400 ml), se calentó a 80°C durante 2 h, después se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo resultante se disolvió de nuevo en dietiléter, se filtró y se evaporó de nuevo para dar el compuesto del título, 11 g.

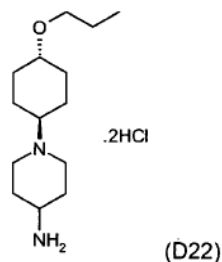
15

**Descripción 21. *trans*-1-(4-Propoxiciclohexil)-4-piperidona (D21)**

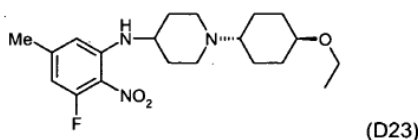


Se añadió metiyoduro de 1-etil-4-piperidona (D16, 26 g) a una mezcla en reflujo de *trans*-4-propoxiciclohexilamina (D20, 11 g), carbonato de potasio (1 g), agua (75 ml) y etanol (150 ml) durante 30 min, y la mezcla se calentó entonces otros 30 min a 80°C, después se enfrió, se repartió en bicarbonato sódico acuoso/diclorometano, y se purificó por cromatografía (columna de sílice 40+M Biotage, metanol de 0 a 10% en diclorometano que contiene amoníaco 0,2M) para dar el compuesto del título, 8 g.

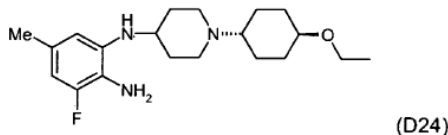
20

**Descripción 22. Dihidrocloruro de *trans*-1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D22)**

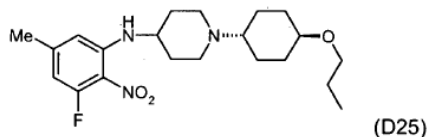
5 Se hidrogenó una mezcla de *trans*-1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidona (D21, 7,5 g), amoníaco 2M en metanol (100 ml), y paladio al 10% en pasta de carbono (100 mg) a 50 psi a temperatura ambiente durante 18 h, después se filtró y se evaporó. El residuo se convirtió a la sal de dihidrocloruro para dar el compuesto del título, cristalizada a partir de dietiléter, 7,5 g.

**Descripción 23. *trans*-N-(3-Fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-etoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D23)**

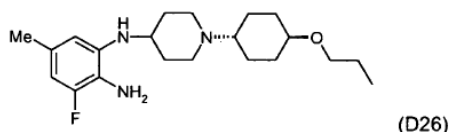
10 Una disolución agitada de 3,5-difluoro-4-nitrotolueno (D3, 0,17 g) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con diisopropiletilamina (0,7 ml) y dihidrocloruro de *trans*-1-[4-(etoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D18, 0,3 g) y se calentó a 80°C durante 18 h. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua, después se secó, se evaporó y se cromatografió (columna Biotage KP-NH<sup>TM</sup>-sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-15%/hexano) para dar el compuesto del título (0,12 g).

**Descripción 24. *trans*-3-Fluoro-5-metil-N-[1-(4-etoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenodiamina (D24)**

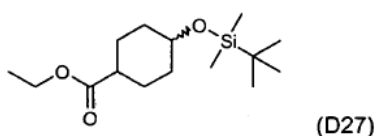
15 Una suspensión agitada de *trans*-N-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-etoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D23, 120 mg) en etanol (10 ml) a 50°C se trató con níquel Raney (2,0 ml de suspensión acuosa al 10%) seguido por adición en gotas de hidrato de hidracina (0,17 ml). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1h, después se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se evaporó y se evaporó de nuevo a partir de tolueno para proporcionar el compuesto del título, 120 mg.

**Descripción 25. *trans*-N-(3-Fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D25)**

25 Una disolución agitada de 3,5-difluoro-4-nitrotolueno (D3, 0,17 g) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con diisopropiletilamina (0,7 ml) y dihidrocloruro de *trans*-1-[4-(propoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D22, 0,31 g) y se calentó a 80°C durante 18 h. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua, después se secó, se evaporó y se cromatografió (columna Biotage KP-NH<sup>TM</sup>-sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-15%/hexano) para dar el compuesto del título (0,12 g).

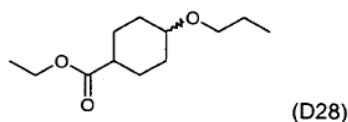
**Descripción 26. *trans*-3-Fluoro-5-metil-*N*-[1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D26)**

5 Una suspensión agitada de *trans-N*-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D25, 120 mg) en etanol (10 ml) a 50°C se trató con níquel Raney (2,0 ml de suspensión acuosa al 10%) seguido por adición en gotas de hidrato de hidracina (0,17 ml). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1h, entonces se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se evaporó y se volvió a evaporar a partir de tolueno para proporcionar el compuesto del título, 100 mg.

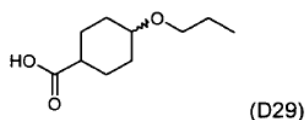
**Descripción 27. 4-[[1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo (D27)**

10 Se añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (115 g) en partes durante 1 hora a una disolución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (118 g), imidazol (103 g) y dimetilformamida (400 ml) agitado bajo atmósfera de argón. Una pequeña exoterma se observó dando por resultado el aumento de la temperatura de la mezcla de reacción a ~40°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se vertió en disolución al 10% de ácido cítrico (2000 ml) y se extrajo con dietiléter (2 x 800 ml). Los extractos de éter se lavaron con agua, salmuera y entonces se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un aceite (198,4 g).

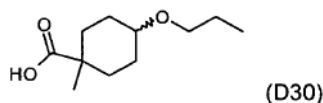
15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,01 (6H, m), 0,85 (9H, s), 1,2 (3H, m), 1,3-1,5 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,85-2 (3H, m), 2,15-2,3 (1H, m), 3,5 (0,4H, m), 3,86 (1H, m), 4,1 (1H, m).

**Descripción 28. 4-(Propiloxi)ciclohexanocarboxilato de *cis,trans*-etilo (D28)**

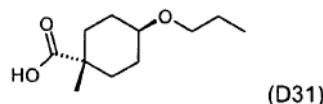
20 Se añadió propionaldehído (6,4 g) en acetonitrilo (50 ml) durante 30 minutos a una disolución de 4-[[1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D27, 25,2 g), tribromuro de bismuto (4,4 g), trietilsilano (17,5 ml) en acetonitrilo (300 ml) y la mezcla se agitó durante unas 1,5 horas adicionales. El disolvente se eliminó parcialmente, después el residuo se trató con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título contaminado con residuos de silicona (39,1 g).

**Descripción 29. Ácido *cis,trans*-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D29)**

30 El producto en bruto de la Descripción 28 que contiene 4-(propiloxi)ciclohexanocarboxilato de *cis,trans*-etilo (D28, 39,1 g), disolución de hidróxido sódico al 40% p/p (150 ml), tetrahydrofurano (200 ml) y metanol (150 ml), se agitaron juntos durante aproximadamente 72 horas. El disolvente se eliminó parcialmente, entonces la mezcla resultante se trató con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó, se aciduló con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con dietiléter. La fase de éter se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un aceite (15,42 g).

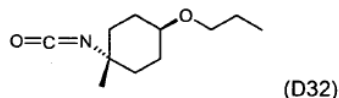
**Descripción 30. Ácido *cis,trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D30)**

Una disolución agitada de diisopropilamina (24 ml, 0,17 moles) en tetrahidrofurano (300 ml) a -20°C en argón se trató durante 10 minutos con n-butil-litio 2,5M en hexano (68 ml, 0,17 moles), entonces se dejó calentar a 0°C y agitar durante 15 minutos. La mezcla se volvió a enfriar a -10°C y se trató durante 10 minutos con una disolución de ácido 4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D29, 13,8 g, 0,074 moles) en tetrahidrofurano. La disolución amarilla resultante se calentó a 50°C durante 2,5 horas, después se enfrió a 0°C y se trató con yodometano (13,8 ml, 0,22 moles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 20 horas cuando se había formado un precipitado amarillo. La mezcla se enfrió a 10°C, se trató con disolución al 10% de ácido cítrico (200 ml), después se concentró al vacío a aproximadamente 250 ml de volumen. La mezcla residual se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x250 ml). El extracto combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dejar un aceite amarillo (15,0 g) que fue aproximadamente una mezcla 60:40 de isómeros *cis:trans*.

**Descripción 31. Ácido *trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D31)**

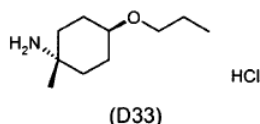
Se añadió ácido *cis/trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D30, 13 g, 0,070 moles) a cloruro de tionilo agitado (50 ml, 0,68 moles) a 10°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente, seguido por calentamiento a 85°C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces con tolueno para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), se trató con disolución de NaHCO<sub>3</sub> diluido (250 ml) y se agitó bien a temperatura ambiente durante 24 horas, seguido por la permanencia a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla a partir de la misma etapa de una reacción a menor escala en 2 g de ácido *cis/trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico se combinó en este tiempo. La mezcla combinada se concentró al vacío a aproximadamente 300 ml y el residuo acuoso se lavó con Et<sub>2</sub>O (2x120 ml), después se aciduló con ácido HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2x150 ml). El extracto combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,1 g, 34%).

<sup>1</sup>H RMN □ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,92 (3H, t), 1,24 (3H, s), 1,54-1,74 (8H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 3,33-3,40 (3H, m). 1H no discernible a partir del espectro.

**Descripción 32. *trans*-1-Isocianato-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexano (D32)**

Una disolución agitada de ácido *trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D31, 5,1 g, 0,027 moles) en tolueno (120 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con trietilamina (4,9 ml, 0,035 moles) y difenilfosforilazida (5,8 ml, 0,027 moles) y se calentó a 85°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se trató con disolución de NaOH 1M (200 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x150 ml). El extracto combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un aceite amarillo (5,0 g, 100%).

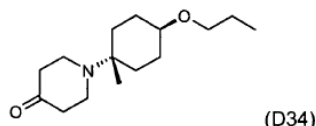
<sup>1</sup>H RMN □ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,36 (3H, s), 1,50-1,60 (4H, m), 1,65-1,80 (6H, m), 3,33 (2H, t), 3,46-3,52 (1H, m).

**Descripción 33. Hidrocloruro de [*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]amina (D33)**

5 Se trató una disolución de *trans*-1-isocianato-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexano (D32, 5,0 g, 0,027 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) con ácido HCl 5M (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente en argón durante 20 horas, después se concentró al vacío y el residuo se hizo azeótropo con tolueno para eliminar trazas de agua. El semi-sólido residual se trituró con Et<sub>2</sub>O (120 ml) para dar un sólido, que se filtró, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a 50°C al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,5 g, 85%).

<sup>1</sup>H RMN □ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,47 (3H, s), 1,45-1,70 (4H, m), 1,75-2,00 (6H, m), 3,52 (2H, t), 3,40-3,48 (1H, m), 8,38 (3H, br s).

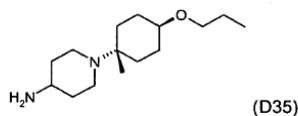
**Descripción 34. 1-[*trans*-1-Metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinona (D34)**



10 Una disolución agitada de hidrocloreto de [*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]amina (D33, 4,5 g, 0,022 moles) en una mezcla de etanol (100 ml) y agua (60 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con carbonato de potasio (3,31 g, 0,024 moles) seguido por yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D16, 8,91 g, 0,033 moles), después se calentó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar, se concentró al vacío a aproximadamente 60 ml, después el residuo acuoso se trató con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (3x80 ml). El extracto combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dejar un aceite naranja (6,1 g), que se cromatografió en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,45 g, 63%).

<sup>1</sup>H RMN □ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,93 (3H, s + 3H, t), 1,48-1,72 (8H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,41 (4H, t), 2,82 (4H, t), 3,35-3,45 (3H, t + m).

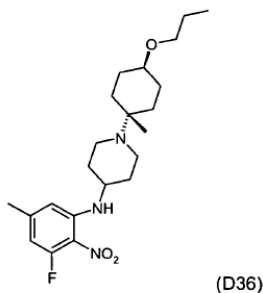
20 **Descripción 35. 1-[*trans*-1-Metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D35)**



25 Una disolución de 1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinona (D34, 2,0 g, 0,0079 moles) en NH<sub>3</sub> 2M/MeOH (60 ml) se trató con Pd al 10%/C (150 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a 55 psi de presión inicial durante 3,5 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (1,82 g, 91%).

<sup>1</sup>H RMN □ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,08 (3H, br s), 1,32-1,45 (2H, m), 1,5-1,60 (2H, m), 1,62-2,60 (asumir 12H, conjunto de señales anchas), 2,70-3,10 (1H, br), 3,4,10-3,25 (2H, br), 3,30-3,45 (3H, m), 3,40-4,40 (2H, v br).

**Descripción 36. N-(3-Fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D36)**

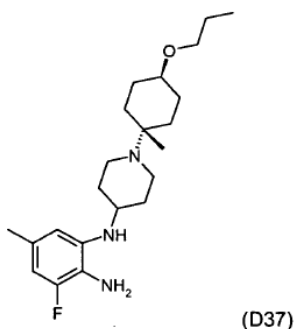


30 Una mezcla agitada de 3,5-difluoro-4-nitrotolueno (D3, 170 mg, 0,98 mmoles), 1-[*trans*-1-metil-4-(propoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D35, 250 mg, 0,98 mmoles) y diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,17 mmoles) en dimetilformamida (20 ml) se calentó a 50°C toda la noche en una atmósfera de argón. La mezcla se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se eluyó a través de un cartucho SCX, se lavó con metanol y el compuesto se recogió por elución con NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. El disolvente se eliminó al vacío para dejar un

35

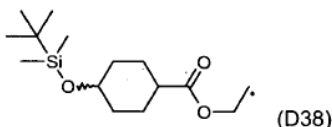
sólido rojo, que se cromatografió en sílice eluyendo con EtOAc al 20-60%/DCM para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 79%).  $MH^+ = 408$ .

**Descripción 37. 3-Fluoro-5-metil-*N*'-(1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,2-bencenodiamina (D37)**



Una disolución agitada de *N*-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D36, 320 mg, 0,85 mmoles) en etanol (70 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con Níquel Raney (100 mg) y la adición en gotas de hidrato de hidracina (1 ml) y se mantuvo durante 45 minutos. La disolución se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un aceite incoloro (288 mg, 90%).  $MH^+ = 378$ .

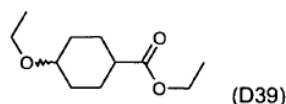
**Descripción 38. 4-[[[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D38)**



Se añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (115 g) en partes durante 1 hora a una disolución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (118 g), imidazol (103 g) y dimetilformamida (400 ml) agitada en una atmósfera de argón. Se observó una pequeña exoterma dando por resultado el aumento de temperatura de la mezcla de reacción a ~40°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se vertió en disolución al 10% en ácido cítrico (2000 ml) y se extrajo con dietiléter (2 x 800 ml). Los extractos de éter se lavaron con agua, salmuera y después se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un aceite (198,4 g).

$^1H$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 0,01 (6H, m), 0,85 (9H, s), 1,2 (3H, m), 1,3-1,5 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,85-2 (3H, m), 2,15-2,3 (1H, m), 3,5 (0,4H, m), 3,86 (1H, m), 4,1 (1H, m).

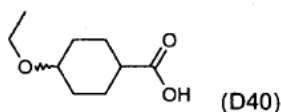
**Descripción 39. 4-(Etiloxi)ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D39)**



Se disolvió 4-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D38, 35 g, 122 mmoles) en  $CH_3CN$  (250 ml) y se añadieron  $Et_3SiH$  (1,2 eq., 0,146 moles, 23 ml) y  $BiBr_3$  (4% en moles, 4,9 mmoles, 2,2 g) a temperatura ambiente seguido por acetaldehído (1,2 eq., 8,2 ml), que se añadió lentamente a 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió posteriormente en una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y la mezcla obtenida se extrajo entonces con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar la mezcla en bruto que se purificó por cromatografía en sílice (columna Biotage 65i, EtOAc-nhex) para proporcionar el compuesto del título (21 g, 87%).

$^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO, 400 MHz): 1,1 (3H, m), 1,15 (3H, m), 1,492-3,212 (asumir 10H, conjunto de señales amplias y multipletes), 3,312 (2H, m), 4,041 (2H, m).

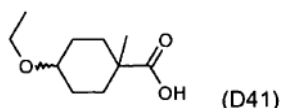
**Descripción 40. Ácido *cis/trans*-4-(etiloxi)ciclohexanocarboxílico (D40)**



Se disolvió 4-(etiloxi)ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D39, 21 g, 105 mmoles) en MeOH/tetrahidrofurano (100 ml/100 ml) y NaOH (5 eq., 0,5 moles, 40 ml, disolución acuosa 12,5N) se añadió lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El tetrahidrofurano/MeOH se evaporó entonces y el producto en bruto se lavó con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se aciduló y se extrajo con EtOAc (2x); las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (17,3 g, 96%).

<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,1 (3H, m), 1,3-3,201 (asumir 10H, conjunto de señales amplias y multipletes), 3,417 (2H, m), 12,1 (1H, s ancho).

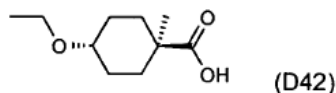
10 **Descripción 41. Ácido *cis/trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D41)**



Un disolución agitada de diisopropilamina (2,3 eq., 0,231 moles, 33 ml) en tetrahidrofurano (300 ml) a -20°C en argón se trató durante 10 min con n-butil-litio 2,5M en hexano (2,3 eq., 93 ml), después se dejó calentar a 0°C y agitar durante 15 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a -10°C y se trató durante 10 min con una disolución de ácido *cis/trans*-4-(etiloxi)ciclohexanocarboxílico (D40, 17,3 g, 0,1 moles) en 50 ml de tetrahidrofurano. La disolución amarilla resultante se calentó a 50°C durante 2,5 horas, después se enfrió a 0°C y se trató con yodometano (3 eq., 0,3 moles, 19 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 20 horas cuando se había formado un precipitado amarillo. La mezcla se enfrió a 10°C, se trató con disolución al 10% de ácido cítrico (200 ml), y después se concentró al vacío. La mezcla residual se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2x). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dejar el compuesto del título como un aceite amarillo (16,2 g, 87%), una mezcla de isómeros *cis:trans*.

<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,086 (asumir 8H, m), 1,510 (3H, m), 1,698 (1H, m), 1,781 (1H, m), 2,005 (1H, m), 3,191 (0,5H, m), 3,392 (2H, m), 3,606 (0,5H, m), 12,2 (1H, s br).

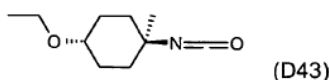
**Descripción 42. Ácido *trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D42)**



Se disolvió ácido *cis/trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D41, 16,2 g, 87,1 mmoles) en cloruro de tionilo (15 eq., 1,31 moles, 95 ml) a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a 85°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el cloruro de tionilo se evaporó de forma azeótropa con tolueno. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), se trató con una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 ml) y se agitó bien a temperatura ambiente durante 20 minutos. El residuo acuoso se lavó con Et<sub>2</sub>O (2x), después se aciduló y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dejar el compuesto del título (6,5 g, 40%).

<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,076 (6H, m), 1,505 (6H, m), 1,693 (2H, m), 3,331 (1H, m), 3,394 (2H, q), 12,1 (1H, s br).

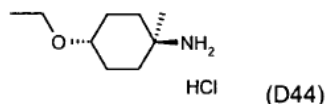
35 **Descripción 43. *trans*-4-(Etiloxi)-1-isocianato-1-metilciclohexano (D43)**



Una disolución agitada de ácido *trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D42, 5,5 g, 29,5 mmoles) en tolueno (120 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con trietilamina (1,3 eq., 37,7 mmoles, 5,3 ml) y difenilfosforilazida (1 eq., 29,5 mmoles, 6,4 ml) y se calentó a 85°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se trató con disolución de NaOH 1M (300 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x). El extracto combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dejar el compuesto del título (5 g, 94%).

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO, 400 MHz): 1,092 (3H, t), 1,330 (3H, s), 1,487-1,691 (8H, m), 3,392 (2H, q), 3,477 (1H, m).

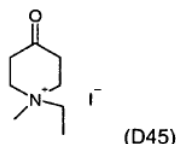
**Descripción 44. Monohidrocloreto de [*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]amina (D44)**



5 Una disolución de *trans*-4-(etiloxi)-1-isocianato-1-metilciclohexano (D43, 5,0 g, 27,3 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con ácido HCl acuoso 5M (5,5 eq., 150 mmoles, 30 ml) y se agitó a temperatura ambiente en argón durante toda una noche, después se concentró al vacío. El semi-sólido residual se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar una primera carga de compuesto del título como un sólido blanco (2,8 g). Las aguas madres se evaporaron, se disolvieron en tetrahidrofurano de nuevo (50 ml) y se trataron con ácido HCl acuoso 5M (15 ml) y la mezcla se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó entonces y el sólido obtenido se secó en el horno a 50°C antes de la trituración con Et<sub>2</sub>O. Esta trituración final proporcionó 646 mg más del compuesto del título. Las dos cargas se combinaron para proporcionar 3,4 g, 66%.

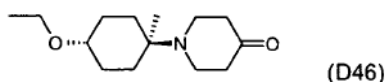
$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO, 400 MHz): 1,084 (3H, t), 1,256 (3H, s), 1,378 (2H, m), 1,619 (4H, m), 1,847 (2H, m), 3,243 (1H, m), 3,424 (2H, q), 8,090 (3H, br s).

**Descripción 45. Yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D45)**



15 Se añadió yodometano (65 ml) en partes a una disolución de 1-etil-4-piperidona (100 g) en acetona (1l) a 20-30°C (interno, enfriamiento por hielo). Después de agitar durante 3 h más el compuesto del título se obtuvo por filtración (189 g).

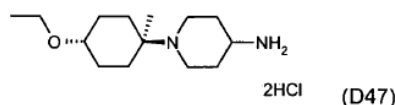
**Descripción 46. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinona (D46)**



20 Una disolución agitada de monohidrocloreto de [*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]amina (D44, 3,4 g, 17,8 mmoles) en una mezcla de etanol (216 ml) y agua (108 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con carbonato de potasio (1,1 eq., 19,6 mmoles, 2,7 g) seguido por yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D45, 1,5 eq., 26,7 mmoles, 7,1 g), después se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después el residuo acuoso se trató con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dejar el compuesto en bruto que se cromatografió en gel de sílice (columna Biotage 65i) eluyendo con MeOH de 0-10%/DCM para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 54%).

30  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO, 400 MHz): 0,855 (3H, s), 1,099 (3H, t), 1,421 (2H, m), 1,544 (4H, m), 1,793 (2H, m), 2,297 (4H, t), 2,726 (4H, t), 3,377-3,430 (3H, t + m).

**Descripción 47. Dihidrocloreto 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D47)**



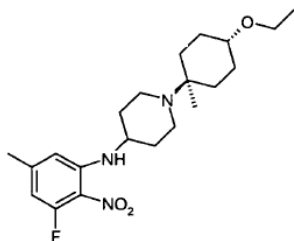
35 Una disolución de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinona (D46, 2,3 g, 9,62 mmoles) en NH<sub>3</sub> 2M/MeOH (200 ml) se trató con Pd al 10%/C (510 mg) y se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 psi de presión inicial durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dejar la base libre del compuesto del título. Éste se trató con 10 ml de HCl



(disolución 1M en Et<sub>2</sub>O) y se disolvió en MeOH (20 ml) y durante 10 min. El disolvente se evaporó posteriormente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,8 g, conversión completa).

<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO, 250 MHz, a 352,2 K): 1,091 (6H, m br), 1,336 (2H, m), 1,695-1,865 (7H, m), 2,067 (2H, d br), 2,531 (1H, br), 3,187-3,317 (asumir 6H, conjunto de señales anchas y multipletes), 3,434 (2H, q), 8,496 (2H, s br).

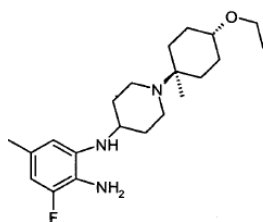
5 **Descripción 48. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-N-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D48)**



(D48)

10 Una disolución de 1,3-difluoro-5-metil-2-nitrobenzoceno (183 mg, 1,06 mmoles) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D47, 300 mg, 0,962 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en argón se trató con diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,88 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La mezcla resultante se concentró entonces al vacío, el residuo se trató usando disolución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y entonces se extrajo usando acetato de etilo (3x50 ml). El extracto combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar material en bruto como un residuo naranja. El residuo se cromatografió entonces en sílice eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para dar el compuesto del título (150 mg, 40%) como un residuo naranja. MH<sup>+</sup> = 394.

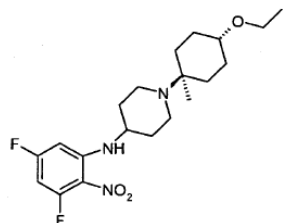
15 **Descripción 49. (2-Amino-3-fluoro-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D49)**



(D49)

20 Una disolución agitada de la 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-N-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D48, 120 mg, 0,305 mmoles) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con Níquel Raney (25 mg), seguido por hidrato de hidracina (148 μL, 3,05 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h cuando el color amarillo inicial se había perdido. El catalizador se eliminó por filtración a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un residuo de color crudo (90 mg, 81%). MH<sup>+</sup> = 364.

**Descripción 50. N-(3,5-Difluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D50)**

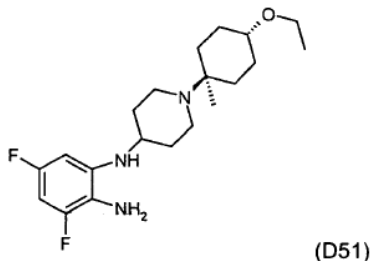


(D50)

25 Una disolución de 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenzoceno (187 mg, 1,06 mmoles) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D47, 300 mg, 0,962 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 ml) en argón se trató con diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,88 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 50 min en un reactor de microondas. La mezcla resultante se concentró entonces al vacío, el residuo se trató usando disolución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y entonces se extrajo usando diclorometano (2x30 ml). El extracto combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar material en bruto como residuo naranja. El residuo se cromatografió en gel de sílice

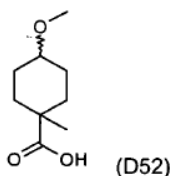
eluyendo metanol al 0-10%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 34%) como un residuo naranja.  $MH^+ = 398$ .

**Descripción 51. (2-Amino-3,5-difluorofenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D51)**



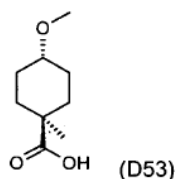
- 5 Una disolución agitada de la *N*-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D50, 140 mg, 0,328 mmoles) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente en argón se trató con Níquel Raney (25 mg), seguido por hidrato de hidracina (159  $\mu$ L, 3,28 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h cuando el color amarillo inicial se había perdido. El catalizador se eliminó por filtración a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un residuo de color crudo (110 mg, 91%).
- 10  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 0,93 (3H, s), 1,20-1,23 (3H, t), 1,44-1,59 (4H, m), 1,59-1,68 (2H, m), 1,82-1,87 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,23-2,34 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,89 (1H, m), 6,12-6,22 (2H, m).

**Descripción 52. Ácido *cis/trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D52)**



- 15 Una disolución agitada de diisopropilamina (16,1 ml, 115 mmoles, 2,1 eq.) en tetrahidrofurano (200 ml) a 0°C en argón se trató con *n*-butil-litio 2,5M en hexano (1,05 eq., 110 mmoles, 44 ml) y se agitó entonces a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla se trató entonces con una disolución de ácido 4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (1 eq., 55 mmoles, 8,7 g) en 50 ml de tetrahidrofurano seco. La disolución amarilla resultante se calentó a 50°C durante 2,0 horas, entonces se enfrió a 0°C y se trató con yodometano (3 eq., 12 ml).
- 20 La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se repartió entre ácido cítrico (disolución acuosa al 10%) y  $Et_2O$ , las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con  $Et_2O$  (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío para dejar un sólido amarillo (9,8 g), una mezcla de isómeros *cis:trans*.
- 25  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $d^6DMSO$ , 400 MHz): 1,078-2,018 (11H, isómeros *cis/trans*), 3,074 (1H, m isómero único), 3,193 (3H, s isómero único), 3,213 (3H, s isómero único), 3,606 (1H, s ancho, isómero único), >12,5 (1H, s ancho, isómeros *cis/trans*).

**Descripción 53. Ácido *trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D53)**

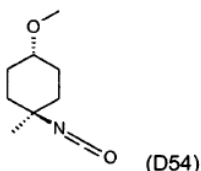


- 30 Se disolvió ácido *cis/trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D52, 41,3 mmoles, 7,7 g) en cloruro de tionilo (15,3 eq., 631 mmoles, 46 ml) y la mezcla se puso a reflujo a 90°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se trató con tolueno y se concentró al vacío. El aceite marrón residual se trató con disolución al 5% de  $Na_2CO_3$  (400 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución acuosa se lavó con  $Et_2O$  (2x) y la fase acuosa se aciduló con ácido HCl 2M y se extrajo con acetato de

etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 40%).

<sup>1</sup>H RMN δ (d<sup>6</sup>DMSO, 400 MHz): 1,085 (3H, s), 1,419 (2H, m), 1,485 (4H, m), 1,701 (2H, m), 3,225 (4H, m), 3,342 (1H, s).

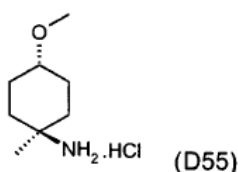
5 **Descripción 54. *trans*-1-Isocianato-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexano (D54)**



10 A una disolución de ácido *trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D53, 15,0 mmoles, 2,8 g) en tolueno seco (70 ml), Et<sub>3</sub>N (1,3 eq., 19,6 mmoles, 2,7 ml), y difenilfosforil-azida (1,0 eq., 15,0 mmoles, 3,2 ml) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla se puso a reflujo a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NaOH 1M (70 ml) y la disolución acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó entonces por cromatografía (EtOAc-nhex) en columna de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,33 g, 48%).

<sup>1</sup>H RMN δ (d<sup>6</sup>DMSO, 400 MHz): 1,327 (3H, s), 1,61 (8H, m), 3,197 (3H, s), 3,355 (1H, m).

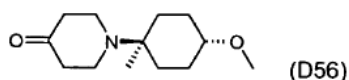
15 **Descripción 55. Monohidrocloreto de *trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanamina (D55)**



20 A una disolución de *trans*-1-isocianato-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexano (D54, 7,27 mmoles, 1,33 g) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió ácido HCl concentrado (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se añadió ácido HCl concentrado (unas pocas gotas). La reacción se dejó toda la noche y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 69%).

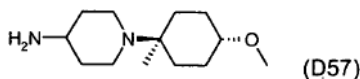
<sup>1</sup>H RMN δ (d<sup>6</sup>DMSO, 400 MHz): 1,260 (3H, s), 1,39 (2H, m), 1,632 (4H, m), 1,87 (2H, m), 3,157 (1H, m), 3,217 (3H, s).

**Descripción 56. 1-[*trans*-1-Metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidona (D56)**

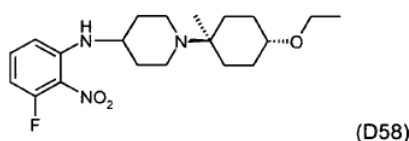


25 Monohidrocloreto de *trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanamina (D55, 7,69 mmoles, 1,1 g), yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D45, 1,7 eq., 13,1 mmoles, 3,5 g), carbonato de potasio (1,5 eq., 11,5 mmoles, 1,5 g), agua (40 ml) y etanol (80 ml), se pusieron a reflujo a 80°C hasta que el material de partida no se observó en TLC. La mezcla se repartió entre disolución de NaHCO<sub>3</sub> y diclorometano. Algún producto se perdió debido al vertido mecánico. El tratamiento se repitió. La disolución de diclorometano se secó, se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó entonces por cromatografía (MeOH-NH<sub>3</sub>-diclorometano) en columna de sílice para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 35%).

30 <sup>1</sup>H RMN δ (d<sup>6</sup>DMSO, 400 MHz): 0,85 (3H, s), 1,50 (8H, m), 1,762 (2H, t), 2,301 (4H, t), 2,725 (4H, t), 3,207 (3H, s), 3,274 (1H, m).

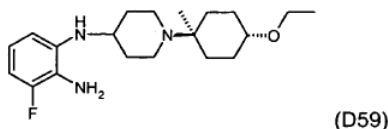
**Descripción 57. 1-[*trans*-1-Metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D57)**

5 A una disolución de 1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidona (D56, 2,67 mmoles, 650 mg) en NH<sub>3</sub> 2M en metanol (15,0 eq., 40,0 mmoles, 20 ml), se añadió pasta de Pd al 10%/C (65 mg). La mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y se lavó con etanol (100 ml). El disolvente se evaporó para proporcionar el producto en bruto. La reacción se repitió en el producto en bruto y se dejó durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con etanol y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 68%). M<sup>+</sup> + H = 227.

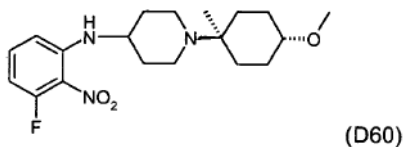
**Descripción 58. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(3-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D58)**

10 Un vaso de microondas se cargó con 2,6-difluoro-1-nitrobenzono (0,318 g), dihidrocloruro de 1-[*trans*-1-metil-4-(etoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D47, 0,318 g), dimetilformamida (3 ml) y diisopropiletilamina (1,0 ml) y se calentó a 200°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción enfriada se evaporó, se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX que se eluyó con metanol, después con amoníaco metanólico 2M. La fracción de amoníaco metanólico se evaporó y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluido con diclorometano al 0-5% – amoníaco metanólico para dar el compuesto del título como un cristal amarillo (0,114 g). MH<sup>+</sup> = 380.

15

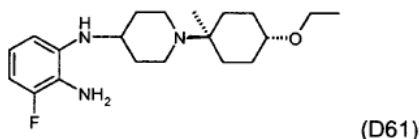
**Descripción 59. 3-Fluoro-*N*-(1-[*trans*-1-metil-4-(etoxi)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,2-bencenodiamina (D59)**

20 Una disolución de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(3-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D58, 0,114 g) en etanol (20 ml) se trató con níquel Raney (~0,2 ml) e hidrato de hidracina (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora, después se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido marrón (0,097 g). MH<sup>+</sup> = 350.

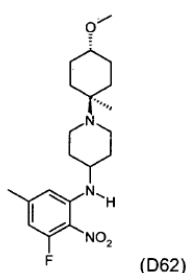
**Descripción 60. *N*-(3-Fluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D60)**

25 Un vaso de microondas se cargó con 2,6-difluoro-1-nitrobenzono (0,318 g), dihidrocloruro de 1-[*trans*-1-metil-4-(metoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (sal de diHCl de D57, 0,318 g), dimetilformamida (3 ml) y diisopropiletilamina (1,0 ml) y se calentó a 200°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción enfriada se evaporó, se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX que se eluyó con metanol, después con amoníaco metanólico 2M. La fracción de amoníaco metanólico se evaporó y el residuo se cromatografió en gel de sílice eluido con diclorometano al 0-5% – amoníaco metanólico para dar el compuesto del título como un cristal amarillo (0,249 g). MH<sup>+</sup> = 366.

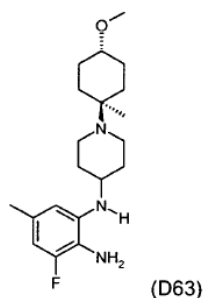
30

**Descripción 61. 3-Fluoro-*N*-{1-[*trans*-1-metil-4-(metoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D61)**

Una disolución de *N*-(3-fluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D60, 0,249 g) en etanol (30 ml) se trató con níquel Raney (~1 ml) e hidrato de hidracina (1 ml). La mezcla se agitó a 45°C durante 0,5 horas, después se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó, se disolvió en diclorometano y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido (0,202 g).  $MH^+ = 336$ .

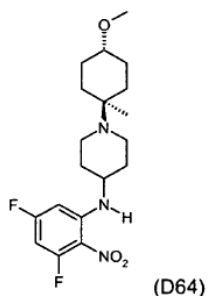
**Descripción 62. *N*-(3-Fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D62)**

Se añadieron diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,23 mmoles) y 2,6-difluoro-4-metil-1-nitrobenceno (206 mg, 1,19 mmoles) a una disolución de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(metiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (sal de diHCl de D57, 306 mg, 1,02 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) en argón. La reacción se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 30 min y después durante unos 30 min más. La mezcla se vertió en una disolución saturada de  $NaHCO_3$  (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron de forma secuencial con salmuera,  $H_2O$  y salmuera, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron por medio de evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por SCX (5 g) y después se cromatografió (sílice,  $CH_2Cl_2-NH_3$  al 0,5%/MeOH al 9,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90%) para dar el compuesto del título (157 mg, 41%) como un aceite naranja que se solidificó en reposo para dar un sólido naranja.  $MH^+ 380$ .

**Descripción 63. (2-Amino-3-fluoro-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D63)**

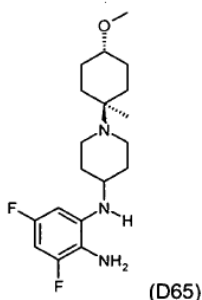
Se añadió níquel Raney (0,25 mL, disolución al 10% en  $H_2O$ ) a una disolución agitada de forma vigorosa de *N*-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D62, 150 mg, 0,40 mmoles) en EtOH (10 mL) en argón. Se añadió hidrato de hidracina (220  $\mu$ L, 7,06 mmoles) en gotas seguido por una segunda parte de Níquel Raney (0,25 mL, disolución al 10% en  $H_2O$ ). La reacción se agitó durante 1h y después se filtró a través de Kieselguhr usando EtOH. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (113 mg, 81%) como un sólido blanco.  $MH^+ 350$ .

**Descripción 64. *N*-(3,5-Difluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D64)**



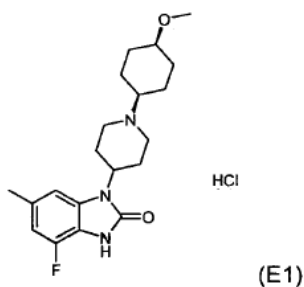
5 Se añadieron diisopropiletilamina (0,56 mL, 3,29 mmoles) y 2,4,6-trifluoro-1-nitrobenceno (533 mg, 3,01 mmoles) a una disolución de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(metiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (sal de diHCl de D57, 318 mg, 1,06 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a t.a. en argón. La reacción se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 30 min y después durante unos 30 min más. La reacción se vertió en disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron de forma secuencial con salmuera, H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron por medio de evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por SCX (5 g) y después se cromatografió (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>3</sub> al 0,5%/MeOH al 9,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90%) para dar el compuesto del título (221 mg, 54%) como un sólido amarillo. MH<sup>+</sup> 384.

10 **Descripción 65. (2-Amino-3,5-difluorofenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D65)**



15 Se disolvió *N*-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D64, 221 mg, 0,58 mmoles) en EtOH (10 mL) y se agitó de forma vigorosa a t.a. en argón. Se añadió Níquel Raney (0,25 mL, disolución al 10% en H<sub>2</sub>O), seguido por el hidrato de hidracina (180 µL, 5,78 mmoles). Se añadió una segunda parte de Níquel Raney (0,25 mL, disolución al 10% en H<sub>2</sub>O) y la reacción se agitó de forma vigorosa durante 45 min. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr usando EtOH y se concentró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (229 mg) como un aceite marrón que solidificó en reposo a un sólido marrón. MH<sup>+</sup> 354.

**Ejemplo 1. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E1)**

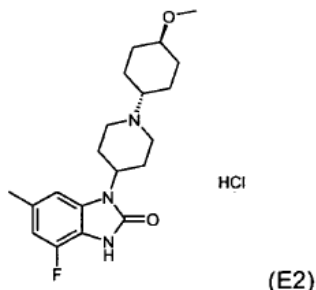


20 Una disolución de *cis*-3-fluoro-5-metil-*N*-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D10, 210 mg) en diclorometano (12 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (70 mg), después diisopropiletilamina (0,15 ml), y entonces se mantuvo a 0°C durante 1h. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua a pH 9. El secado, evaporación y cromatografía (20 g de sílice, 2-10% de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título aislado como la sal de hidroclocloruro a partir de dietiléter, 100 mg.

25

$^1\text{H}$  RMN  $\square$  ( $d^6$ DMSO): 1,4 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,8-2,1 (6H, m), 2,35 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,3-3,8 (6H, m), 4,6 (1H, m), 6,7 (1H, d, J=11 Hz), 7,4 (1H, s), 10,5 (1H, br s), 11,4 (1H, s).  $\text{MH}^+$  362.

**Ejemplo 2. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (E2)**



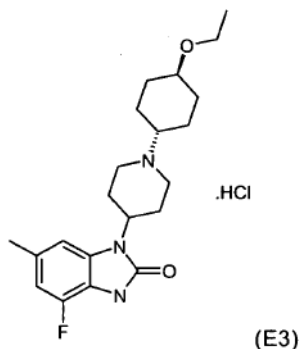
5

Una disolución de *trans* 3-fluoro-5-metil-*N*-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D11, 130 mg) en diclorometano (8 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se trató con trifosgeno (50 mg), después diisopropiletilamina (0,10 ml), y después se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  durante 1h. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua a pH 9. El secado, la evaporación y la cromatografía (20 g de sílice, metanol al 2-10% en diclorometano), dio el compuesto del título aislado como la sal de hidrocloruro a partir de dietiléter, 100 mg.

10

$^1\text{H}$  RMN  $\square$  ( $d^6$ DMSO): 1,2 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,9 (2H, m), 2,2 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,3 (3H, s), 3,1-3,6 (6H, m), 4,6 (1H, m), 6,75 (1H, d, J=11 Hz), 7,4 (1H, s), 10,6 (1H, br s), 11,3 (1H, s).  $\text{MH}^+$  362.

**Ejemplo 3. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-etoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (E3)**

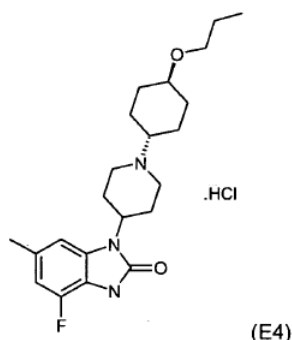


15

Una disolución de *trans* 3-fluoro-5-metil-*N*-[1-(4-etoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D24, 120 mg) en diclorometano (6 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se trató con trifosgeno (40 mg), después con diisopropiletilamina (0,08 ml), y después se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  durante 1h. La mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. El secado, evaporación y cromatografía (10 g de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano), dio el compuesto del título aislado como la sal de hidrocloruro a partir de dietiléter, 95 mg.

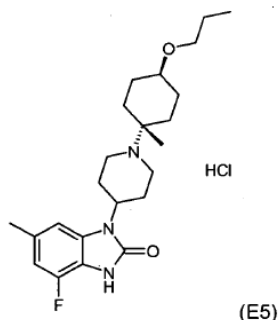
20

$^1\text{H}$ RMN (sal de HCl)  $\square$  ( $d^6$ DMSO): 1,1 (3H, t), 1,2 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,9 (2H, m), 2,15 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,2-3,5 (12H, m), 4,6 (1H, m), 6,7 (1H, d, J=11 Hz), 7,4 (1H, s), 10,5 (1H, br s), 11,35 (1H, s),  $\text{MH}^+$  376.

**Ejemplo 4. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E4)**

Una disolución de *trans* 3-fluoro-5-metil-*N*-[1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D26, 100 mg) en diclorometano (6 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (35 mg), después con diisopropiletilamina (0,07 ml), y después se mantuvo a 0°C durante 1h. La mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. El secado, evaporación y cromatografía (10 g de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano), dio el compuesto del título aislado como la sal de hidrocloreuro a partir de dietiléter, 65 mg.

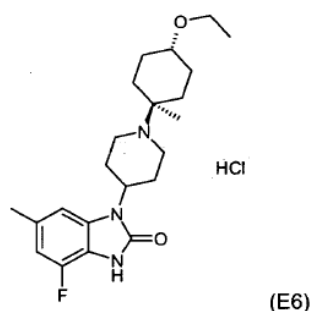
$^1\text{HRMN}$  (sal de HCl)  $\square$  ( $d^6\text{DMSO}$ ): 0,85 (3H, t), 1,2 (2H, m), 1,5 (4H, m), 1,9 (2H, m), 2,15 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,2-3,5 (15H, m), 4,6 (1H, m), 6,7 (1H, d,  $J=11$  Hz), 7,4 (1H, s), 10,2 (1H, br s), 11,35 (1H, s),  $\text{MH}^+$  390.

**Ejemplo 5. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E5)**

Una mezcla agitada de 3-fluoro-5-metil-*N*'-[1-(*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D37, 288 mg, 0,76 mmoles) en diclorometano (50 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,2 mmoles) y con adición poco a poco de trifosgeno (89 mg, 0,3 mmoles) a 0°C en argón durante 15 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se lavó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío, después se cristalizó a partir de dietiléter y se recogió por filtración para proporcionar la base libre del compuesto del título (165 mg, 56%). Éste se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con HCl 1M/ $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml) y se agitó durante 5 min. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (147 mg).  $\text{MH}^+$  =404.

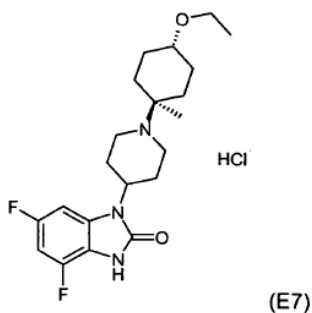
$^1\text{H RMN}$   $\delta$  ( $d^6\text{DMSO}$ , 400 MHz): 0,87 (3H, t), 1,20-1,40 (5H, s + m), 1,41-1,54 (2H, m), 1,80-2,03 (asumir 6H, m), 2,33 (3H, s), 2,83-3,00 (2H, m), 3,10-3,26 (3H, m), 3,30-3,70 (asumir 6H, varias señales), 4,55-4,67 (1H, m), 6,73 (1H, d), 7,53 (1H, s), 10,4 (1H, br s), 11,33 (1H, s).



**Ejemplo 6. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-etiloxi]-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E6)**

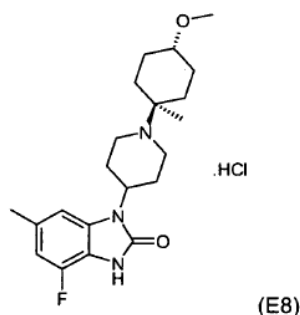
Una disolución agitada de la (2-amino-3-fluoro-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D49, 90 mg, 0,25 mmoles) en diclorometano (7 ml) a 0°C en argón se trató con diisopropiletilamina (63  $\mu$ L, 0,375 mmoles) seguido por trifosgeno sólido (30 mg, 0,10 mmoles) y se mantuvo a 0°C durante 1h. La mezcla se trató con disolución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). El extracto combinado se secó (cartucho de separación de fase) y se concentró al vacío para proporcionar la base libre del compuesto del título como un residuo de color crudo. Éste se trató entonces con HCl 1M/dietiléter (0,25 ml) y el sólido se filtró para dar la sal de hidrocloruro (38 mg, 36%) como un sólido blanco. MH<sup>+</sup> 390.

<sup>1</sup>H RMN (base libre)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,95 (3H, s), 1,19-1,28 (3H, m), 1,43-1,58 (4H, m), 1,66-1,72 (2H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,23-2,36 (4H, m), 2,39 (3H, s), 3,14-3,16 (2H, m), 3,39-3,43 (1H, m), 3,47-3,53 (2H, m), 4,22-4,26 (1H, m), 6,25-6,65 (1H, d), 6,83 (1H, s), 7,98 (1H, s).

**Ejemplo 7. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4,6-difluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E7)**

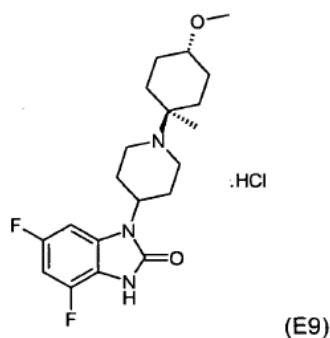
Una disolución agitada de la (2-amino-3,5-difluorofenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D51, 110 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C en argón se trató con diisopropiletilamina (60  $\mu$ L, 0,435 mmoles) seguido por trifosgeno sólido (34 mg, 0,12 mmoles) y se mantuvo a 0°C durante 1h. La mezcla se trató con disolución diluida de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto combinado se secó (cartucho de separación de fase) y se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto como un sólido de color crudo. El material en bruto se purificó entonces usando una columna de cromatografía Waters Xbridge y gradiente de disolvente usando bicarbonato de amonio acuoso (10 mmolar) ajustado a pH 10 con amoníaco y acetonitrilo como la fase móvil para dar la base libre del compuesto del título (27 mg) como un sólido blanco. Éste se trató con HCl 1M/dietiléter (0,25 ml) y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 36%) como un sólido blanco. MH<sup>+</sup> 394.

<sup>1</sup>H RMN (base libre)  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,94 (3H, s), 1,20-1,23 (3H, t), 1,44-1,59 (4H, m), 1,64-1,69 (2H, m), 1,80-1,91 (4H, m), 1,80-1,91 (4H, m), 3,14-3,15 (2H, d), 3,42-3,44 (1H, m), 3,46-3,53 (2H, q), 4,25 (1H, m), 6,56-6,64 (1H, m), 6,82-6,85 (1H, m), 8,48 (1H, s).

**Ejemplo 8. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E8)**

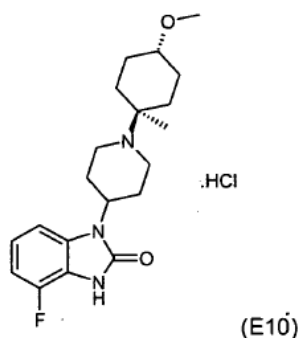
Se añadió diisopropiltilamina (100  $\mu$ L, 0,58 mmoles) a una disolución de (2-amino-3-fluoro-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D63, 113 mg, 0,30 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a temperatura ambiente en argón. La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió trifosgeno (30 mg, 0,10 mmoles) poco a poco. La reacción se agitó durante 1h antes de la adición de NaOH 2M (10 mL). La mezcla se diluyó entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) y disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron por medio de evaporación rotatoria. El residuo en bruto se trituró con EtOAc-Et<sub>2</sub>O (1:1) para dar un sólido púrpura claro que se volvió azeótropo con tolueno (2x5 mL) y después se cromatografió (sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_3$  al 0,5%/MeOH al 9,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90%) para dar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco. La base libre se trató con MeOH (2 mL) y después con HCl 1M en Et<sub>2</sub>O (0,30 mL). La mezcla se agitó durante 1h y después el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (103 mg, 42%) como un sólido blanco.  $\text{MH}^+$  376.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 1,23-1,38 (5H, m), 1,75-2,07 (8H, m), 2,33 (3H, s), 2,79 (2H, m), 3,06-3,26 (3H, m), 3,26 (3H, s), 3,65 (2H, m), 4,57 (1H, m), 6,75 (1H, d, J 11), 7,24 (1H, s), 9,57 (1H, m), 11,35 (1H, s).

**15 Ejemplo 9. Hidrocloruro de 4,6-difluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E9)**

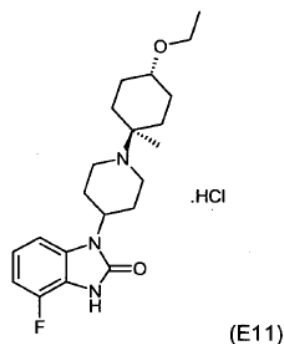
Se añadió diisopropiltilamina (200  $\mu$ L, 1,18 mmoles) a una disolución de (2-amino-3,5-difluorofenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D65, 204 mg, 0,58 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a temperatura ambiente en argón. La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió trifosgeno poco a poco. La reacción se agitó durante 1h antes de la adición de NaOH 2M (10 mL). La mezcla se diluyó entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) y disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron por medio de evaporación rotatoria. El residuo en bruto se cromatografió (sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_3$  al 0,5%/MeOH al 9,5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90%) para dar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco. La base libre se trató con MeOH (2 mL) y después con HCl 1M en Et<sub>2</sub>O (0,20 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y después el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (97 mg, 40%) como un sólido amarillo claro.  $\text{MH}^+$  380.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 1,24-1,38 (5H, m), 1,77 (2H, m), 1,90-2,08 (6H, m), 2,70 (2H, m), 3,06-3,25 (3H, m), 3,26 (3H, m), 3,66 (2H, m), 4,59 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,38 (1H, m), 9,45 (1H, m), 11,55 (1H, s).

**Ejemplo 10. Hidrocloruro de 4-fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E10)**

Se añadió trifosgeno (0,072 g) a una disolución de 3-fluoro-*N*-{1-[*trans*-1-metil-4-(metoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D61, 0,202 g), diclorometano (15 ml) y diisopropiltilamina (0,5 ml) agitada a temperatura de baño de hielo. La disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se secó con hydromatrix y el disolvente se eliminó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluido con diclorometano de 0-10% - amoniaco metanólico para dar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco. Éste se disolvió en diclorometano, se trató con cloruro de hidrógeno en éter y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,090 g).  $MH^+ = 362$ .

$^1H$  RMN  $\delta$  ( $d^6$ DMSO, 250 MHz): 0,95 (3H, s), 1,15-1,45 (5H, m), 1,8-2,1 (8H, m), 2,75-3,0 (2H, m), 3,0-3,3 (~10H, m), 3,34 (3H, m), 3,1-3,25 (2H, m), 4,6 (1H, m), 6,9 (2H, m), 7,6 (1H, d), 10,3 (1H, m), 11,5 (1H, s).

**Ejemplo 11. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E11)**

Se añadió trifosgeno (0,032 g) a una disolución de 3-fluoro-*N*-{1-[*trans*-1-metil-4-(etoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D59, 0,096 g), diclorometano (15 ml) y diisopropiltilamina (0,2 ml) agitada a temperatura de baño de hielo. La disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y el disolvente se eliminó. El residuo se cromatografió en gel de sílice eluido con diclorometano al 0-10% - amoniaco metanólico para dar la base libre del compuesto del título como un sólido blanco. Éste se disolvió en diclorometano, se trató con cloruro de hidrógeno en éter y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,049 g).  $MH^+ = 376$ .

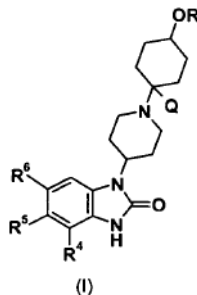
$^1H$  RMN  $\delta$  ( $d^6$ DMSO, 400 MHz) (base libre): 0,95 (3H, s), 1,23 (3H, t), 1,45-1,6 (4H, m), 1,65-1,8 (4H, m), 1,85-2,0 (4H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 3,15 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,5 (2H, m), 4,3 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,96 (1H, m), 9,63 (1H, m), 7,03 (1H, m), 9,2 (1H, s).

$^{19}F$  RMN  $\delta$  ( $d^6$ DMSO) -134,19 ppm

Todos los  $^1H$  RMN concuerdan con las estructuras mostradas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



en donde:

5 - R<sup>4</sup> es fluoro;

- R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

10 - R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil C<sub>1-6</sub> sulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor;

- R se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor; y

- Q es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-2</sub> y alcoxi C<sub>1-2</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor.

20 3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R se selecciona de alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-4</sub> y alquinilo C<sub>2-4</sub>, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

25 5. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Q se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>.

6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que es:

1. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
2. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
3. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-etoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
- 30 4. 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(*trans*-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
5. 4-Fluoro-6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
6. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
7. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4,6-difluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
8. 4-Fluoro-6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
- 35 9. 4,6-Difluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

10. 4-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

11. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

o una sal o solvato de los mismos.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en terapia.

9. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso en el tratamiento de un proceso que necesita agonismo de un receptor M<sub>1</sub> muscarínico.

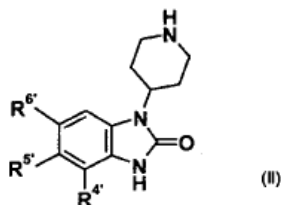
10 10. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso en el tratamiento de un trastorno psicótico o deficiencia cognitiva.

11. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un proceso que necesita agonismo de un receptor M<sub>1</sub> muscarínico.

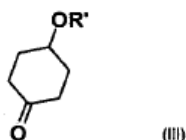
12. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico o deficiencia cognitiva.

15 13. Un procedimiento para preparar un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, cuyo procedimiento se selecciona de:

- procedimiento (A1) que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



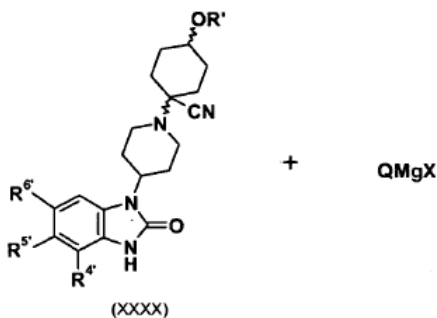
con un compuesto de fórmula (III):



20

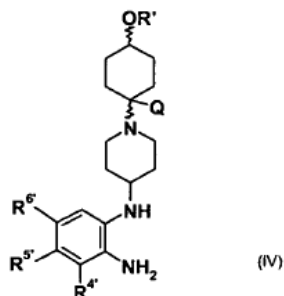
en donde R<sup>4</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, R' es un grupo R como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R, bajo condiciones adecuadas para la alquilación reductora;

25 - procedimiento (A2) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una fuente de cianuro para formar el intermedio de ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un alquilo reactivo de Grignard QMgX para formar compuestos de fórmula (I):

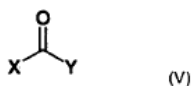


5 en donde R<sup>4'</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5'</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6'</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, R' es un grupo R como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R; Q es alquilo C<sub>1-6</sub>, y X es bromo, yodo o cloro bajo condiciones adecuadas para las reacciones de Grignard;

- procedimiento (B) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (IV):

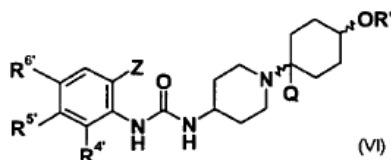


con un compuesto de fórmula (V):



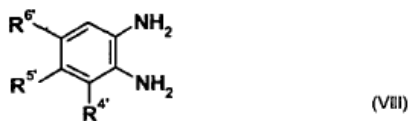
10 en donde R<sup>4'</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5'</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6'</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, R' es un grupo R como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R, Q es como se define en la reivindicación 1, y X e Y representan ambos grupos salientes, opcionalmente en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, y opcionalmente con calentamiento;

15 - procedimiento (C) que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (VI):

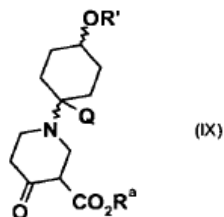


20 con un catalizador de paladio o cobre (VII) para efectuar una ciclación intramolecular; en donde R<sup>4'</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5'</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6'</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, R' es un grupo R como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R, Q es como se define en la reivindicación 1, y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato;

- procedimiento (D) que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula (VIII)

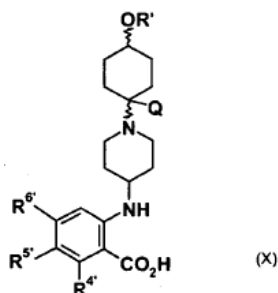


con un compuesto de fórmula (IX):



5 en donde R<sup>4'</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5'</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6'</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, R' es un grupo R como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R, Q es como se define en la reivindicación 1, y R<sup>a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, calentando en un disolvente inerte, por ejemplo xileno, seguido por reducción del doble enlace de piperidina;

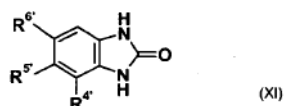
10 - procedimiento (E) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X):



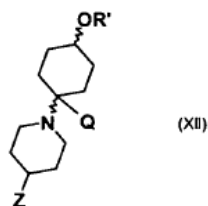
15 con un reactivo/combinación de reactivos para efectuar la transposición de Curtius del compuesto (X), seguido por ciclación intramolecular; en donde R<sup>4'</sup> es un grupo R<sup>4</sup> como se define anteriormente, o un grupo convertible a R<sup>4</sup>, R<sup>5'</sup> es un grupo R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>5</sup>, R<sup>6'</sup> es un grupo R<sup>6</sup> como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R<sup>6</sup>, R' es un grupo R como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R, Q es como se define en la reivindicación 1;

y

- procedimiento (F) que comprende el acoplamiento de un compuesto de fórmula (XI):



20 con un compuesto de fórmula (XII):

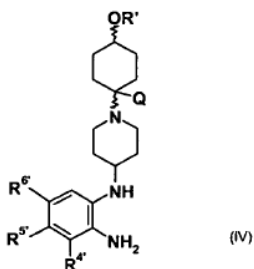


5 en donde  $R^{4'}$  es un grupo  $R^4$  como se define anteriormente, o un grupo convertible a  $R^4$ ,  $R^{5'}$  es un grupo  $R^5$  como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a  $R^5$ ,  $R^{6'}$  es un grupo  $R^6$  como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a  $R^6$ ,  $R'$  es un grupo R como se define en la reivindicación 1, o un grupo convertible a R, Q es como se define en la reivindicación 1, y Z es hidroxilo o un grupo saliente bajo condiciones de reacción de alquilación o Mitsunobu;

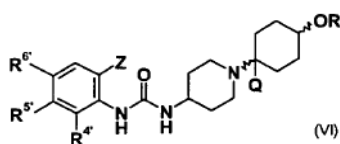
y opcionalmente en adelante, para cualquiera de los procedimientos anteriores:

- eliminar cualquier grupo protector; y/o
  - convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo a otro compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.
- 10

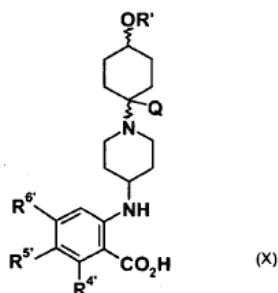
14. Un compuesto de fórmula (IV)



un compuesto de fórmula (VI)



15 o un compuesto de fórmula (X)



en donde  $R^{4'}$  es un grupo  $R^4$  como se define en la reivindicación 1,  $R^{5'}$  es un grupo  $R^5$  como se define en la reivindicación 1,  $R^{6'}$  es un grupo  $R^6$  como se define en la reivindicación 1,  $R'$  es un grupo R como se define en la reivindicación 1, y Z es un grupo saliente.