

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 447**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07C 211/32 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2007 E 07704416 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1987019**

54 Título: **Derivados benzoil-piperidina como moduladores de 5HT2/D3**

30 Prioridad:

17.02.2006 EP 06110112

11.04.2006 EP 06112464

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

01.04.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:

GOBBI, LUCA;
JAESCHKE, GEORG;
LUEBBERS, THOMAS;
ROCHE, OLIVIER;
RODRIGUEZ SARMIENTO, ROSA MARIA y
STEWART, LUCINDA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

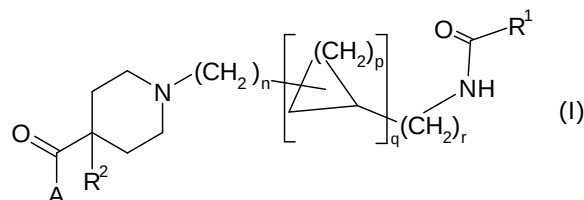
ES 2 399 447 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados benzoil-piperidina como moduladores de 5HT₂/D₃.

La presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general



en los que:

A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆;

n es 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4;

q es 0 o 1;

r es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ sustituido con arilo,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

halo,

hidroxi,

alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆,

-CO(O)-alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₁₀,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo o sustituido con arilo,

arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y

fenoxi,

o es alcoxi C₁₋₆,

o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es -NR^bR^c, en el que R^b es H o alquilo C₁₋₆ y en los que R^c es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

en los que R^a se selecciona de:

halo,

ciano,

oxo,

hidroxi,

halobencenosulfonilo,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, y

arilo que está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,

ariloxi,

-NH(CO)-alquilo C₁₋₆,

-O(CO)-alquilo C₁₋₆,

alquilsulfonilo C₁₋₆,

arilo,

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxi, alquilo C₁₋₆ u oxo,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u oxo, y dialquilamino C₁₋₆;
 R² es H, OH, alquilo C₁₋₆ o halo;
 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son moduladores duales de los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina y D₃ de la dopamina.

Los compuestos de la invención tienen una elevada afinidad por los receptores D₃ de la dopamina y 5-HT_{2A} de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) y se cree que son efectivos en el tratamiento de trastornos psicóticos, así como otras enfermedades como la depresión y ansiedad, dependencia de fármacos, demencias y deterioro de la memoria. Los trastornos psicóticos engloban una serie de enfermedades, que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y otras psicosis que involucran paranoia y delirios.

En particular, la esquizofrenia se caracteriza por una sintomatología compleja que incluye síntomas positivos, (es decir, delirios y alucinaciones), y síntomas negativos, (es decir, anhedonia, fluidez y productividad restringidas de pensamiento y discurso). Además, actualmente se reconoce que los deterioros cognitivos son la tercera categoría diagnóstica principal de la esquizofrenia, que se caracteriza por una pérdida de la memoria de trabajo así como oros déficits. Otros síntomas incluyen la agresividad, depresión y ansiedad (Stahl, S. M., (2000) *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, segunda edición, Cambridge, UK). Las diferentes categorías y las características clínicas del trastorno se definen en esquemas diagnósticos como el DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ª edición) o ICD-10 (International classification of diseases, 10ª edición). Las medicaciones que actualmente se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia, manía bipolar y otras psicosis, incluyen los antipsicóticos típicos (preferentemente D₂/D₃) y, más recientemente, los atípicos, que muestran polifarmacología al interactuar con múltiples receptores (por ejemplo, D₁, D₂, D₃, D₄, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁, M₁, M₂, M₄, etc; Roth, B. L. *et al.*, (2004) Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 3, 353-359). Estos antipsicóticos, aunque tienen un éxito relativo (algunos pacientes muestran resistencia al tratamiento) en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, son menos efectivos en el tratamiento de los síntomas negativos, los déficits cognitivos y la depresión y ansiedad asociadas, todos ellos resultantes en una reducción de la calidad de vida del paciente y en problemas socioeconómicos (Lieberman, J. A. *et al.*, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators., (2005), Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 353, 1209-1223). Además, el cumplimiento del paciente está comprometido por los efectos colaterales prevalentes como el aumento de peso, síntomas extrapiramidales (EPS) y efectos cardiovasculares (Lieberman, J. A. *et al.*, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators., (2005), Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 353, 1209-1223). En la presente invención, se describen compuestos con elevada afinidad y una mayor selectividad por los receptores D₃ y 5-HT_{2A} y se proponen como tratamiento para las psicosis y otras enfermedades, con menos efectos colaterales asociados.

La dopamina, un neurotransmisor catecolamina principal, está involucrado en la regulación de una serie de funciones que incluyen la emoción, conocimiento, funciones motoras y refuerzo positivo (Purves, D. *et al.*, (2004), *Neuroscience*. Sinauer, tercera edición, Sunderland, Massachusetts). Las actividades biológicas de la dopamina están mediadas por receptores acoplados a proteína G (GPCR) y, en humanos, se han identificado cinco receptores diferentes de la dopamina D₁-D₅, de los que los receptores tipo D₂ (D₂, D₃ y D₄) se acoplan a la proteína G G_o (Missale, C. *et al.*, (1998), Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, 78, 189-225). El receptor de dopamina D₃ se expresa principalmente en el nucleus accumbens (Gurevich, E. V., Joyce, J. N., (1999), Distribution of dopamine D₃ receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D₂ receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology*, 20, 60-80), y se ha propuesto que modula la ruta mesolímbica que consiste en proyecciones neuronales desde el área tegmental ventral, hipocampo y amígdala hacia el nucleus accumbens, que proyecta hacia el córtex prefrontal y cingulado, así como varios núcleos talámicos. Se cree que el circuito límbico es importante en el comportamiento emocional y por lo tanto, se ha propuesto que los antagonistas del receptor D₃ modulan los síntomas psicóticos como las alucinaciones, delirios y deterioro del pensamiento (Joyce, J. N. y Millan, M. J., (2005), Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discovery Today*, 1 Jul, Vol. 10, Nº 13, 917-25), ya que estos antagonistas evitan el sistema extrapiramidal estriado modulado por los D₂ (asociado con la inducción de EPS). Además, se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos que no han recibido tratamiento con fármacos muestran niveles alterados de la expresión del receptor D₃ (Gurevich, E. V. *et al.*, (1997), Mesolimbic dopamine D₃ receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54, 225-232) y de la liberación de dopamina (Laruelle, M., (2000), Imaging dopamine dysregulation in schizophrenia: implication for treatment. Presentado en el Workshop Schizophr.: Pathol. Bases and Mech. Antipsychotic Action, Chicago), lo que indica que las anomalías de la homeostasis de la dopamina tienen un papel importante en la etiología de los síntomas esquizofrénicos.

El neurotransmisor serotonina está implicado en diferentes estados psiquiátricos, lo que incluye la esquizofrenia (Kandel, E. R. *et al.* (Eds. 2000) *Principles of Neural Science*, 3ª edición, Appleton & Lange, Norwalk, CT). La participación de la serotonina en los trastornos psicóticos se ha sugerido en múltiples estudios que incluyen el tratamiento en humanos con la droga psicotrópica ácido lisérgico (LSD; un agonista de la serotonina) que puede inducir sín-

tomas tipo esquizofrenia como las alucinaciones (Leikin, J. B. *et al.*, (1989), Clinical features and management of intoxication due to hallucinogenic drugs. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, 4, 324-350). Además, en pacientes esquizofrénicos se ha detectado una distribución cerebral alterada de los receptores de serotonina, así como un tono serotoninérgico alterado (Harrison, P. J., (1999), Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT_{2A} receptors. *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 38, 12-22). En mamíferos, la serotonina ejerce sus actividades biológicas a través de una familia de 14 GPCR 5-HT (Barnes, N. M., Sharp, T., (1999), A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38, 1083-1152). El receptor 5-HT_{2A} se expresa principalmente en el córtex prefrontal y con niveles inferiores en los ganglios basales y el hipocampo en el cerebro humano (Pompeiano, M. *et al.*, (1994), Distribution of the sero-tonine 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 23, 163-178; Pazos, A., Probst, A., Palacios, J. M., (1987), Serotonin receptors in the human brain-IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience*, 21, 123-139), y está acoplado predominantemente a la proteína G G_{αq} (Roth, B. L. *et al.*, (1998), 5-Hydroxy-tryptamine₂-family receptors (5-hydroxytryptamine_{2A}, 5-hydroxytryptamine_{2B}, 5-hydroxytryptamine_{2C}): where structure meets function. *Pharmacol. Ther.*, 79, 231-257). Estudios de ligamiento genético de un polimorfismo de 5-HT_{2A} con la esquizofrenia (Spurlock, G. *et al.*, (1998), A family based association study of T102C polymorphism in 5HT_{2A} and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter, *Mol. Psychiatry*, 3, 42-49), así como la respuesta a los fármacos antipsicóticos (Arranz, M. J. *et al.*, (2000), Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*, 355, 1615-1616), también sugieren un papel del receptor 5-HT_{2A} en el tratamiento y la patología de la psicosis. Además, la neurotransmisión dopaminérgica parece estar bajo la regulación aferente del receptor 5-HT_{2A} (Porrás, G. *et al.*, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C/2B} receptor subtypes modulate dopamine release induced *in vivo* by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology*, 26, 311-324 - 2002). Se ha propuesto que los antagonistas totales del receptor 5-HT_{2A} son adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con la disfunción de los sistemas dopaminérgicos. También se ha reconocido el antagonismo del receptor 5-HT_{2A} como beneficioso en el tratamiento de la psicosis (revisado en de Angelis, L., (2002), 5-HT_{2A} antagonists in psychiatric disorders. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 3, 106-112) y además, es una de las características que definen los llamados fármacos antipsicóticos atípicos, que se caracterizan por una afinidad relativamente elevada por el receptor 5-HT_{2A} respecto del D₂ (Meltzer, H. Y. *et al.*, (1989), Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pK_i values. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 251, 238-246).

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención tienen una elevada afinidad por los receptores D₃ de la dopamina y 5-HT_{2A} de la serotonina, y se espera que sean efectivos en el tratamiento de trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica, y otras psicosis que involucran paranoia y delirios (Reavill-C, *et al.*, (2000), Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D3 receptor antagonist, SB-277011-A. *JPET* 294:1154-1165; Harrison, P. J., (1999), Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT_{2A} receptors. *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 38, 12-22; de Angelis, L., (2002), 5-HT_{2A} antagonists in psychiatric disorders. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 3, 106-112; Joyce, J. N. and Millan, M. J., (2005), Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discovery Today*, 1 Jul, Vol. 10, Nº 13, págs. 917-25); dependencia, abuso y abandono de drogas (Vorel, S. R. *et al.*, (2002), Dopamine D3 receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. *J. Neurosci.*, 22, 9595-9603; Campos, A. C. *et al.*, (2003), The dopamine D3 receptor antagonist SB277011A antagonizes nicotine-enhanced brain-stimulation reward in rat. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 322.8; Ashby, *et al.*, (2003), Acute administration of the selective D3 receptor antagonist SB-277011-A blocks the acquisition and expression of the conditioned place preference response to heroin in male rats. *Synapse*, 48, 154-156); ansiedad y depresión (Reavill-C *et al.*, (2000) Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D3 receptor antagonist, SB-277011-A. *JPET* 294:1154-1165; Drescher, K. *et al.*, (2002), *In vivo* effects of the selective dopa-mine D3 receptor antagonist A-437203. *Am. Soc. Neurosci.*, 894.6)

El documento JP 03 264579 A proporciona derivados de pirimidina y el documento WO 03/028725 describe ligandos selectivos del subtipo receptor de dopamina D3.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición ácida con ácidos, como los ácidos farmacéuticamente aceptables convencionales, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato y metanosulfonato. Las sales de clorhidrato son preferibles. También forman parte de la presente invención los solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula I y sus sales.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétrico y pueden aparecer en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención engloba todas estas formas.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención, pueden modificarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de revertir al compuesto parental *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general I *in vivo* también están dentro del alcance de esta invención.

"Arilo" representa un grupo carbocíclico aromático que consiste en un anillo individual, o uno o más anillos fusionados en los que al menos un anillo es aromático en su naturaleza. El grupo arilo preferible es fenilo o naftilo, así como aquellos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación.

"Arioxi" denota un grupo arilo como se ha definido aquí con anterioridad y el grupo arilo está conectado a través de un átomo de oxígeno. Un ejemplo de arioxi es fenoxi.

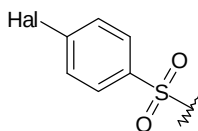
"Alquilo C₁₋₆" denota un grupo de una cadena de carbono sencilla o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, así como aquellos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación.

"Dialquilamino C₁₋₆" denota un átomo de nitrógeno sustituido con dos grupos alquilo C₁₋₆ como se han definido anteriormente. Ejemplos de dialquilamino C₁₋₆ son dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metiletilamino, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación.

"Haloalquilo C₁₋₆" denota un grupo alquilo C₁₋₆ como se han definido anteriormente, que está sustituido con uno o más halógenos. Ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituido con uno o más átomo(s) de Cl, F, Br o I, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación. Los haloalquilos C₁₋₇ preferibles son difluoro- o trifluoro-metilo o etilo.

"Alquilsulfonilo C₁₋₆" denota un grupo sulfonilo (SO₂) que está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ como se han definido anteriormente.

"Halobencenosulfonilo" denota un grupo con la siguiente fórmula:



"Alcoxi C₁₋₆" denota un grupo en los que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente y el grupo alquilo está conectado a través de un átomo de oxígeno.

"Haloalcoxi C₁₋₆" denota un grupo alcoxi C₁₋₆ como se han definido anteriormente, que está sustituido con uno o más halógenos. Ejemplos de haloalcoxi C₁₋₆ incluyen pero no se limitan a metoxi o etoxi, sustituido con uno o más átomo(s) de Cl, F, Br o I, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación. Los haloalcoxi C₁₋₇ preferibles son el difluoro- o trifluoro-metoxi o etoxi.

"Halo" o "Halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

"Cicloalquilo C₃₋₁₀" denota una porción saturada monovalente, que consiste en uno, dos o tres anillos de carbono con entre 3 y 10 átomos de carbono como miembros del anillo, e incluye pero no se limita a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y los grupos polispiro como biciclo[2,2,2]octanilo, biciclo[2,2,1]-heptanilo, biciclo[3,2,1]octanilo o adamantanilo, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación.

"Heteroarilo de 5 a 10 miembros" significa un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 10 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático y que contiene además uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O, o S, y en el que los átomos restantes en el anillo son C. El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, en los que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, amino, acetilo, -NHCOOC(CH₃)₃ o bencilo sustituido con halógeno, o en la parte no aromática del anillo cíclico también por oxo, a menos que se indique específicamente de otro modo. Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, indonilo opcionalmente sustituido, isoindolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidroindolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, carbazol-9-ilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, benzo[1,3]-dioxolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,2,3]-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[b]tiofenilo opcionalmente sustituido, 9H-tioxantenilo opcionalmente sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo opcionalmente sustituido, 3H-imidazo[4,5,b]piridinilo opcionalmente

sustituido, ftalazinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, y similares o aquellos que se ejemplifican específicamente aquí. Los heteroarilos de 5 a 10 miembros preferibles son los heteroarilos de 5 o 6 miembros.

5 “Heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros” significa una porción saturada monovalente, que consiste en uno, dos o tres anillos, que incorporan uno, dos, o tres heteroátomos (elegidos de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, en los que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, o carbonilamino, a menos que se indique específicamente de otro modo. Ejemplos de porciones heterocíclicas incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinucidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, cromanilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1-oxo-tiomorfolino, 1,1-dioxo-tio-morfolino, 1,4-diazepan, 1,4-oxazepan, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación. Los heterocicloalquilos de 5 a 10 miembros preferibles son los heterocicloalquilos de 5 o 6 miembros.

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

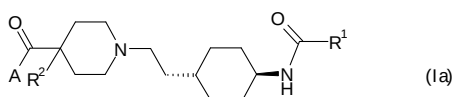
“Oxo” denota un grupo =O.

25 “Farmacéuticamente aceptable” significa aquello que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente ni de otro modo indeseable y que incluye aquello que es aceptable para su uso farmacéutico veterinario así como humano.

“Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa las sales que son farmacéuticamente aceptables, como se han definido aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen las sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares.

También están englobados por los compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (Ia):

40



en los que A, R¹ y R² son como se han definido aquí anteriormente para la fórmula (I).

Preferiblemente los compuestos de fórmula (Ia) son los compuestos en los que:

45 A es arilo (por ejemplo fenilo) o heteroarilo de 5 o 6 miembros (por ejemplo tiofenilo) opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halo (por ejemplo F o Cl) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo OMe);

R¹ es alquililo C₂₋₆ sustituido con arilo (por ejemplo etilfenilo),
o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

50 halo,
hidroxilo,
-CO(O)-Alquilo C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
55 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo,
arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y
fenoxilo,
o es alcoxi C₁₋₆,

60 o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en uno, dos o tres alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, oxo, haloalquilo C₁₋₆ y halo,
o es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en uno, dos o tres fenilo, fenoxi y alquilo C₁₋₆,

o es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en:

ciano,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros,
halo,
haloalquilo C₁₋₆,
haloalcoxi C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros que está
opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆,
heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo o
alquilo C₁₋₆,
-NH(CO)-Alquilo C₁₋₆,
halobencenosulfonilo,
fenilo y
dialquilamino C₁₋₆;

o es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en:

halo,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo, que está sustituido con halo,
alcoxi C₁₋₆,
oxo,
haloalcoxi C₁₋₆,
alquilsulfonilo C₁₋₆,
heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y
arilo,

o es -NR^bR^c, en el que R^b es H o alquilo C₁₋₆ y en el que R^c es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi;

R² es H, OH, alquilo C₁₋₆ o halo;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R¹ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, por ejemplo los siguientes compuestos:

trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico;
trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-cloro-2-metil-quinolin-3-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-cloro-1-(3,4-dicloro-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;
trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido [1,8]-naftiridin-4-carboxílico;
(trans-4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico;
(trans-4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metoxi-1H-indol-2-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
6-fluoro-N-trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-nicotinamida;
N-trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-croman-3-carboxílico;
(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-piridin-5-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridazin-3-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazin-2-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-isonicotinamida;
N-trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico;
trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
trans-(4-{2-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
trans-(4-{2-[4-(4-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
trans-(4-{2-[4-(4-benzoil)-4-fluoro-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
trans-(4-{2-[4-(3,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;

trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 5 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-croman-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-croman-3-carboxílico;
 10 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico;
 15 (4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 (trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico;
 (trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico; y
 (trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R^1 es $-NR^bR^c$, en los que R^b es H o alquilo C_{1-6} y en los que R^c es H, alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a , por ejemplo los siguientes compuestos:

trans-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 25 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 trans-1-(4-etoxi-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 trans-1-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea;
 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1-metil-urea;
 trans-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;
 30 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea; y
 trans-1-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-etoxi-fenil)-urea.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a , por ejemplo los siguientes compuestos:

4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 40 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;
 4-etoxi-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-acetilamino-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzamida;
 45 4-ciano-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirazol-1-il-benzamida;
 2,4-dicloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluorometoxi-benzamida;
 50 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-4-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-2-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 55 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-ftalazin-1-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-4-piridin-2-il-benzamida;
 (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico;
 2-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 4-(3,3-dimetil-2-oxo-azetidin-1-il)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 60 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida;
 4-terc-butoxi-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-dimetilamino-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-(1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 65 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-tiomorfolin-4-il-benzamida;

- N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-morfolin-4-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-etoxi-benzamida;
 5 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzamida;
 4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico;
 N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 4-ciano-N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 10 N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida; y
 15 N-(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R¹ es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R^a, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 20 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclohexan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido adamantan-1-carboxílico;
 2-ciclopropil-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropan-carboxílico;
 25 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (1S,4R)-biciclo[2.2.1]-heptan-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-
 30 [2.2.1]heptan-1-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-metil-ciclohexan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metil-ciclohexan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-hidroxi-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico;
 35 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-cloro-ciclobutan-carboxílico;
 (trans-4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutan-carboxílico;
 40 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclo-propan-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutan-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexan-carboxílico;
 45 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropan-carboxílico; y
 trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico.

- 50 En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R¹ es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, por ejemplo los siguientes compuestos:

- trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 55 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-fenoxi-pirrolidin-1-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 60 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico;
 65 trans(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;

(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico; y
(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

- 5 halo,
 hidroxi,
 alquilo C₁₋₆,
 -CO(O)-alquilo C₁₋₆,
10 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo o sustituido con arilo,
 arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
 heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 fenoxilo,
15 por ejemplo los siguientes compuestos:

- N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
2-(4-cloro-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida;
3-etoxi-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
20 3,3,3-trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
2,2,2-trifluoro-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida;
25 N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenoxi-propionamida;
N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propionamida;
2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
30 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
acetato de trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilcarbamoyl)-metilo;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
35 trans-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
40 N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida;
(R)-N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;
2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
45 N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciclopropil-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
50 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
55 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-{trans-4-{2-[4-(benzoil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
N-(trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-(trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-(trans-4-{2-[4-(5-fluoro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida.
60

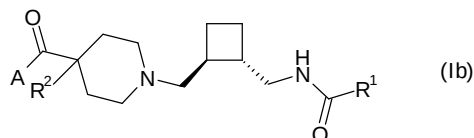
En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R¹ es alcoxi C₁₋₆, por ejemplo los siguientes compuestos:

- trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de metilo; y
65 4-etoxi-N-trans-(4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (Ia) son aquellos compuestos en los que R¹ es alqueno C₂.

6 o alquínilo C₂₋₆ sustituido con arilo, por ejemplo el siguiente compuesto: (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-fenil-propiónico.

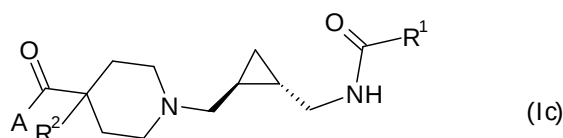
También están englobados por los compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (Ib):



5 en los que A, R¹ y R² son como se han definido aquí anteriormente para la fórmula (I), por ejemplo los siguientes compuestos:

10 N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
2-(4-cloro-fenil)-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-isobutiramida; y
1-(4-cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-urea.

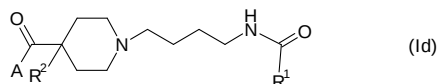
También están englobados por los compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (Ic):



15 en los que A, R¹ y R² son como se han definido aquí anteriormente para la fórmula (I), por ejemplo los siguientes compuestos:

20 N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
2-(4-cloro-fenil)-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-isobutiramida;
4-cloro-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-benzamida; y
1-(4-cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-urea.

También están englobados por los compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (Id):

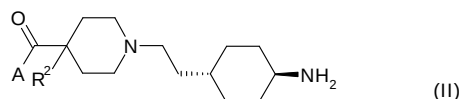


en los que A, R¹ y R² son como se han definido aquí anteriormente para la fórmula (I), por ejemplo los siguientes compuestos:

30 4-etoxi-N-4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-benzamida;
N-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
1-(4-cloro-fenil)-3-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-urea; y
35 1-(4-etoxi-fenil)-3-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-urea.

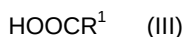
Otro aspecto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) para el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos cognitivos y la adicción a fármacos.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso para la elaboración de los compuestos de fórmula (Ia) como se han definido anteriormente, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en los que A y R² son como se han definido anteriormente,

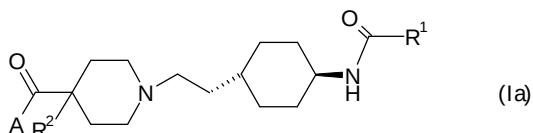
a) o con un ácido de fórmula III:



en presencia de un reactivo de acoplamiento como el tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-

tetrametiluronio (TBTU) en un solvente adecuado como, por ejemplo dimetilformamida (DMF) o dioxano, en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) para obtener un compuesto de fórmula (Ia):

en el que:



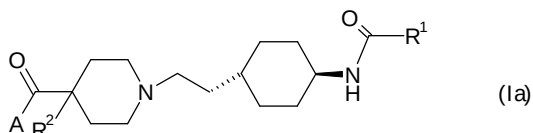
R¹ es alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ sustituido con arilo, o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

halo,
hidroxi,
alquilo C₁₋₆,
-CO(O)-alquilo C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₁₀,
alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo o sustituido con arilo,
arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,
heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y
fenoxilo,

o es alcoxi C₁₋₆,
o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R^a,
o es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a,
o es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a,
o es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a,

b) o con un isocianato o un intermediario reactivo como el carbamato de paranitrofenilo en un solvente adecuado como por ejemplo dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo, en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) para obtener un compuesto de fórmula (Ia):

en el que



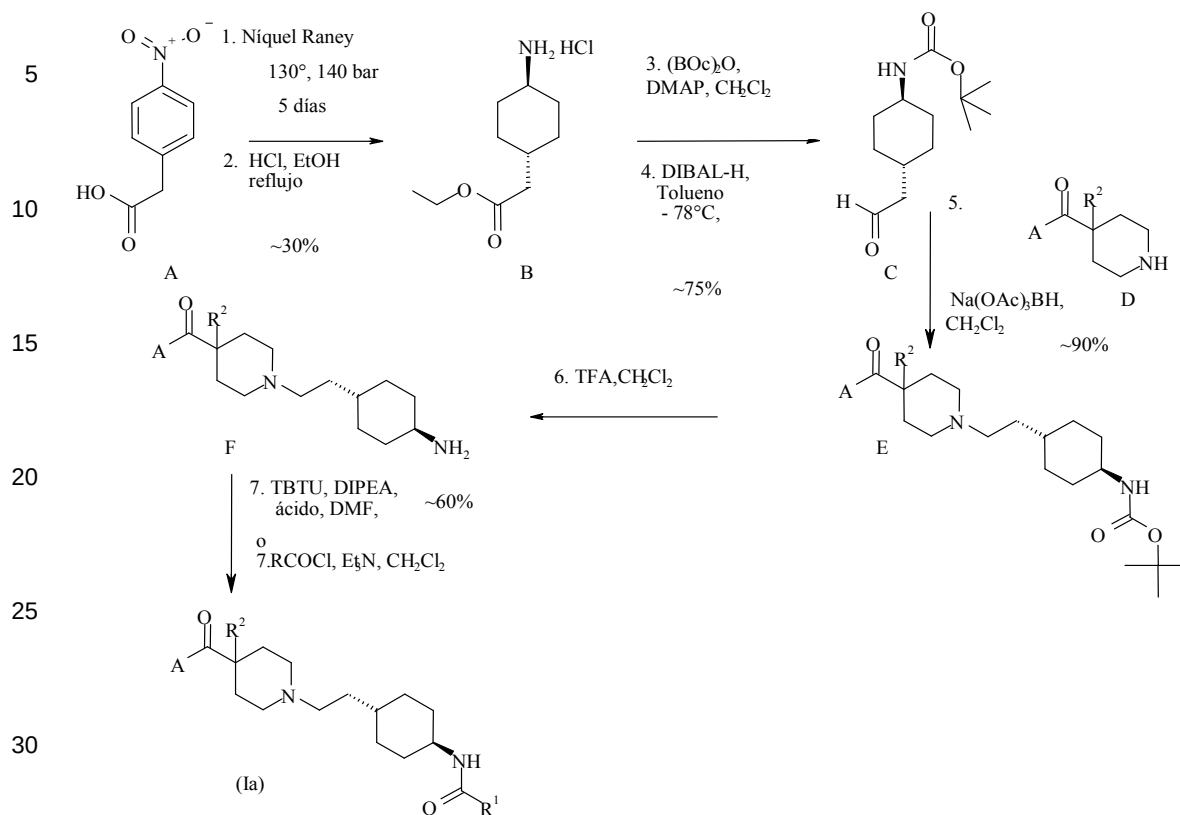
R¹ es -NR^bR^c, en el que R^b es H o alquilo C₁₋₆ y en el que R^c es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a,
o es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno unido al grupo carbonilo de (Ia) al cual está unido R¹, opcionalmente sustituido con uno o más R^a,
o es heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno unido al grupo carbonilo de (Ia) al cual está unido R¹, opcionalmente sustituido con uno o más R^a
y si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

La preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede realizarse mediante rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas. Las prácticas necesarias para realizar la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado que se les ha dado aquí con anterioridad a menos que se indique lo contrario.

En más detalle, los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse mediante los métodos que se proporcionan a continuación, mediante los métodos que se proporcionan en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas individuales de reacción son conocidas por el experto en la materia. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos que se proporcionan a continuación, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la materia.

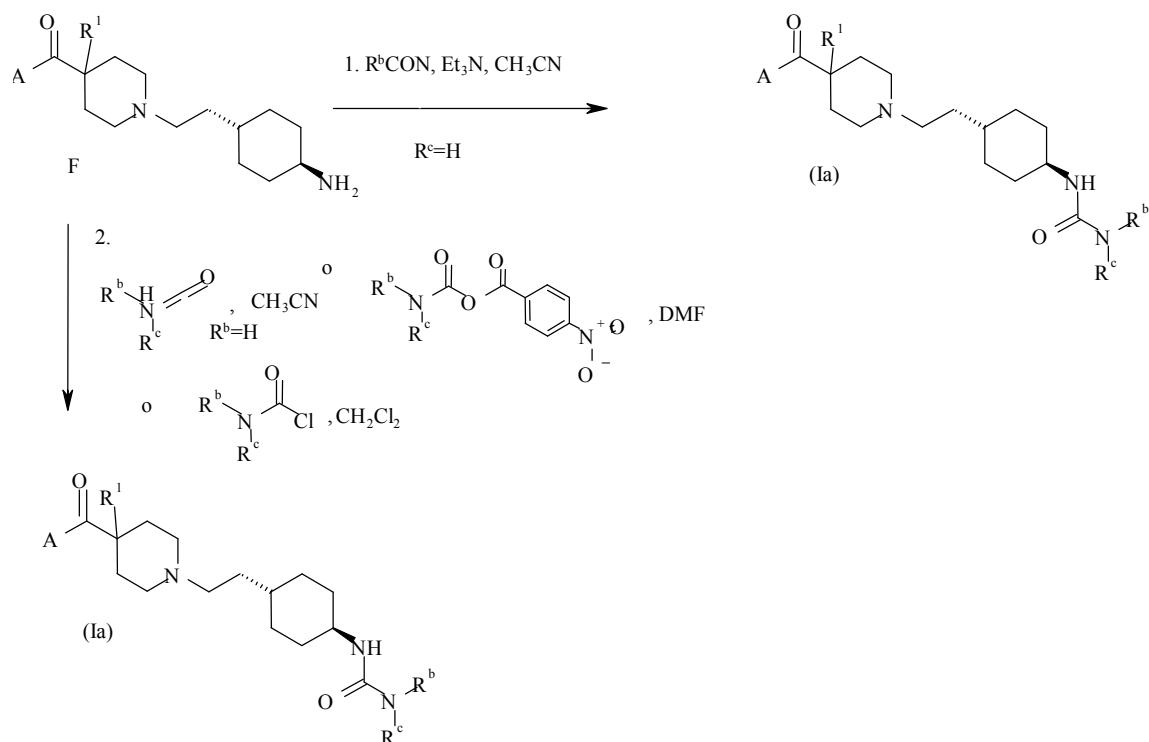
En los siguientes esquemas, A, R¹ y R² son como se han descrito aquí con anterioridad.

Esquema 1



Los derivados heteroarilo, benzoil-piperidin-1-il-trans-etil-ciclohexil-amidas o trans-1,4-ciclohexiletilo de fórmula (Ia) pueden prepararse como se indica en el esquema 1, empezando con ácido 4-nitro-fenilacético que se hidrogenó utilizando níquel Raney como catalizador. La hidrogenación con níquel da lugar preferentemente al isómero trans deseado (de acuerdo con Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 760-771). La preparación del éster de etilo de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la materia y descritos en la literatura mencionada (por ejemplo mediante el tratamiento con etanol en presencia de un ácido como HCl) y la cristalización de la sal de HCl resuelve la mezcla cis/ trans y resulta en el aislamiento del cloruro de trans-amino éster puro B. La reacción con un grupo protector como el dicarbonato de terc-butilo en presencia de una base como la trietilamina y un catalizador como la dimetil aminopiridina, y la reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un solvente adecuado como, por ejemplo el tolueno a -78°C da lugar al aldehído C, que puede utilizarse sin purificación en el siguiente paso. La aminación reductiva del aldehído C con una fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona sustituida D, comercialmente disponible o accesible mediante métodos descritos en las referencias, mediante métodos descritos en esta patente o mediante métodos conocidos en la materia, en presencia de un solvente como diclorometano o 1,2-dicloroetano y un agente reductor como triacetoxiborohidrato sódico resulta en el intermediario E. La eliminación del grupo protector Boc en condiciones ácidas, como con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un solvente adecuado como por ejemplo THF, EtOAc o diclorometano da lugar al intermediario trans-aminociclohexiletilo F (generalmente la sal de TFA o clorhidrato). El acoplamiento del intermediario amina F con ácidos carboxílicos (comercialmente disponibles, accesibles mediante los métodos descritos en las referencias o mediante los métodos conocidos en la materia) se ha descrito extensamente en la literatura (por ejemplo, Comprehensive Organic transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY., 1999) y puede conseguirse mediante la utilización de reactivos de acoplamiento como, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio (TBTU) en un solvente adecuado como, por ejemplo dimetilformamida (DMF) o dioxano en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) para dar lugar a los compuestos de fórmula (Ia). En otros casos, también puede utilizarse un cloruro ácido en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) en un solvente como diclorometano.

Esquema 2

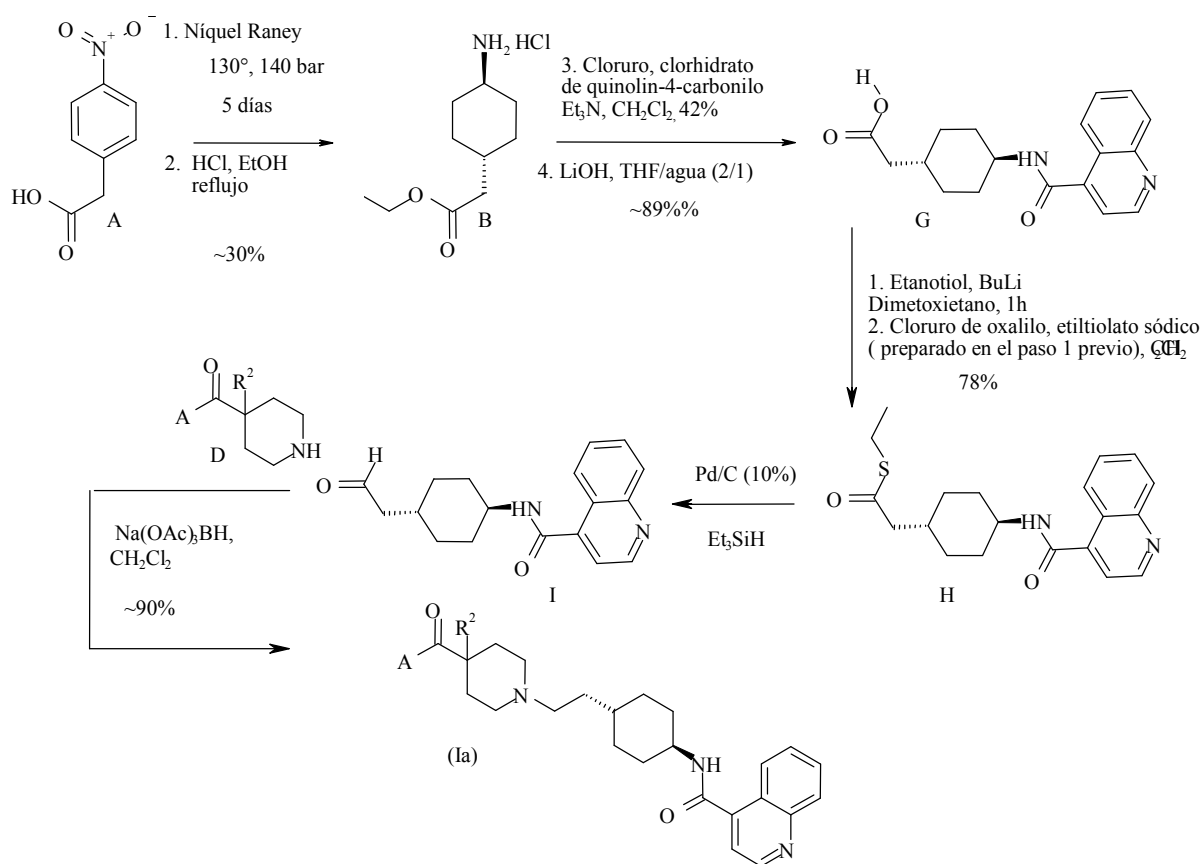


5

En otros Ejemplos, el intermediario **F** también puede reaccionar con un isocianato (si $R^c = \text{H}$) o un intermediario reactivo ($R^c \neq \text{H}$) como un cloruro ácido apropiado comercialmente disponible, un para-nitrocarbamato preparado mediante métodos conocidos en la materia o utilizando trifosgeno en presencia de un solvente adecuado, como por ejemplo acetonitrilo o diclorometano, y de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) para obtener un compuesto de fórmula (Ia) como se describe en el esquema 2 anterior.

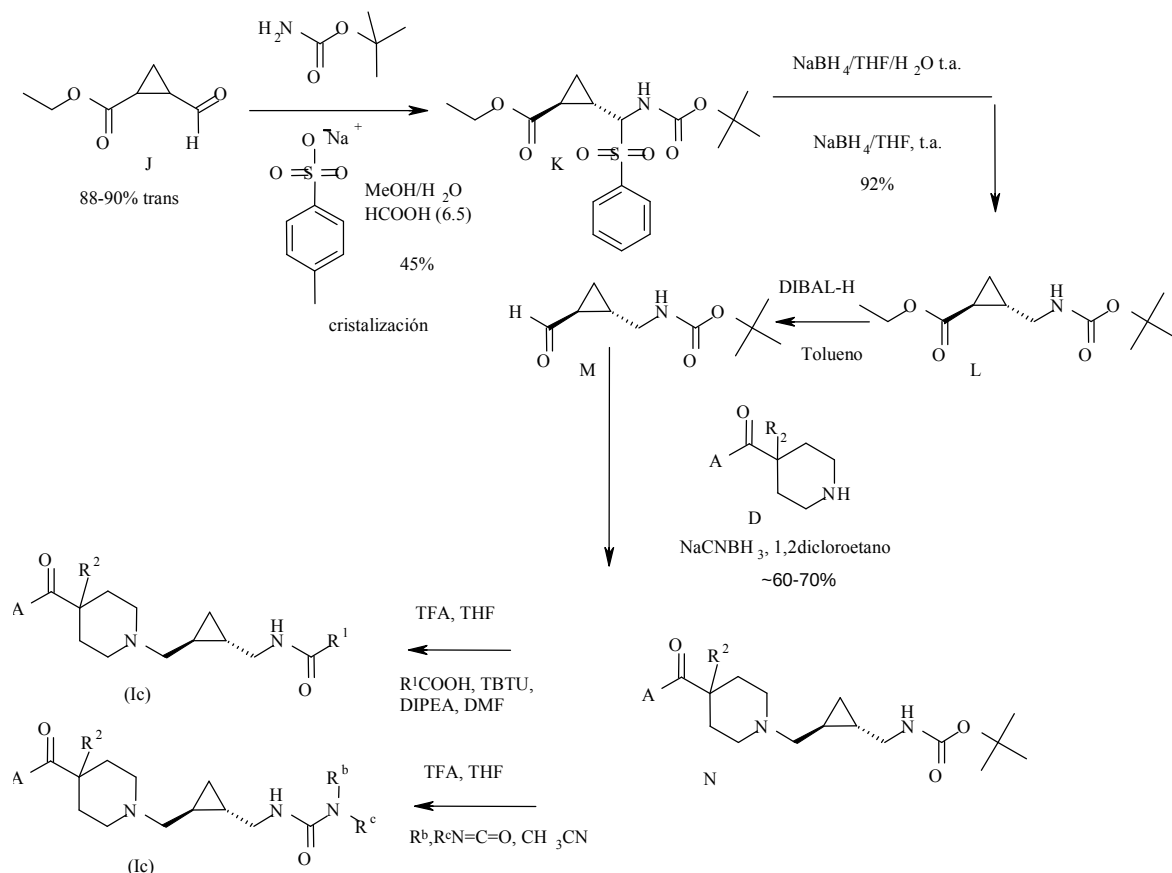
10

Esquema 3



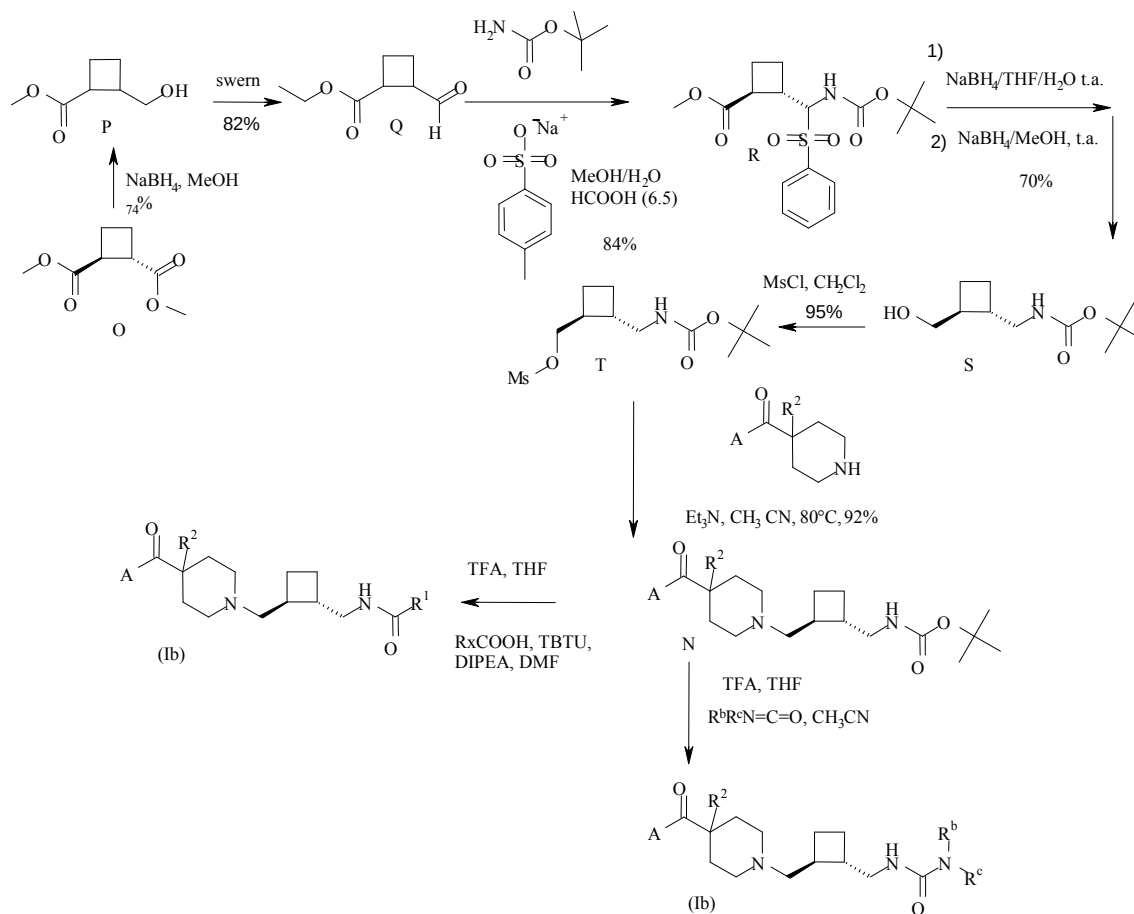
En algunos casos la fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona **D** puede acoplarse en un paso de aminación reductiva con un aldehído más elaborado **I** de acuerdo con el esquema 3. En algunos casos se utilizó la [4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico. La preparación de [4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico **I** se describe en el esquema 2 a partir de ácido 4-nitro-fenilacético **A** que se ha hidrogenado, como ya se ha descrito en el esquema 1 utilizando níquel Raney, y preparando el cloruro del éster de trans-aminoetilo **B** como se ha descrito también en el esquema 1. En este caso en lugar de realizar la reacción con un reactivo que establece un grupo protector como el dicarbonato de terc-butilo, la amina o clorhidrato de amina pueden hacerse reaccionar con cloruro de quinolin-4-carbonilo en presencia de una base como trietilamina en un solvente como diclorometano para obtener trans-{4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acetato de etilo. La hidrólisis de la función éster bajo condiciones ácidas o básicas, como con hidróxido de litio, en una mezcla de solventes como THF: agua resulta en el ácido correspondiente **G**. La preparación de intermediarios ácidos para conseguir reducciones es conocida en la materia (por ejemplo, T. Fukuyama *et al.*, Synthesis, 2000, 8, 1121-1123). En este caso la reacción del ácido con etiltiolato sódico preparado previamente a partir de etanol y una base como el butil-litio en un solvente como dimetoxietano da lugar a trans-{4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-tioacetato de S-etilo (**H**), que puede reducirse con paladio sobre carbón y trietilsilano en un solvente como la mezcla de acetona/ cloruro de metileno (1:1), para obtener la [4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido trans-quinolin-4-carboxílico deseado (**I**), que puede utilizarse en una aminación reductiva utilizando un agente reductor como el triacetoxiborohidruro sódico en un solvente como el diclorometano, para obtener directamente 4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido trans-quinolin-4-carboxílico (**Ia**).

Esquema 4



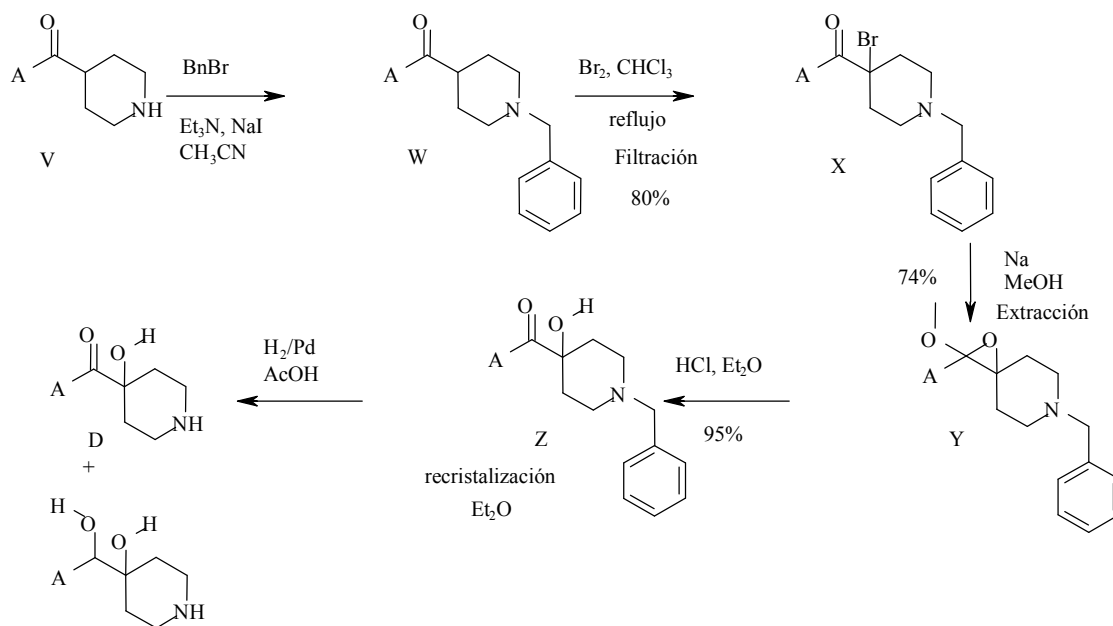
- 5 Los compuestos con la fórmula general (Ic) en los que R¹ es NR^bR^c o diferente de NR^bR^c también pueden prepararse de acuerdo con el esquema 4. En este caso el intermediario N utilizado en la aminación reductiva con la
- 10 fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona se prepara a partir de 2-formil-1-ciclopropancarboxilato de etilo (isómero trans al 88-90%) que puede reaccionar en una aminación BOC reductiva (descrita en la literatura, por ejemplo, Tetrahedron Letters, 42, (2001), 5093-5094) mediante la formación de una $\square$ -amidoalquilsulfona K utilizando carbamato de terc-butilo y p-toluensulfonato sódico anhidro en solventes como metanol y agua. La $\square$ -amidoalquilsulfona K se
- 15 cristaliza en un solvente como el n-heptano para obtener sólo el isómero trans. La reacción del intermediario $\square$ -amidoalquilsulfona K con borohidruro sódico en un solvente como el tetrahidrofurano proporciona trans-2-(terc-butoxi-carbonilamino-metil)-ciclopropancarboxilato de etilo L a través de la formación de una imina como intermediario. La reducción del éster de etilo M con un agente reductor como el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un
- 20 solvente adecuado, como por ejemplo tolueno a -78°C resulta en el aldehído M que puede utilizarse sin purificarse en el siguiente paso. La aminación reductiva del aldehído con una fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona sustituida D en presencia de un solvente como 1,2-diclorometano y un agente reductor como el triacetoxiborohidruro sódico da lugar al intermediario N. La eliminación del grupo protector Boc bajo condiciones ácidas, como en ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado como, por ejemplo THF, resulta en un intermediario (normalmente como una sal) que, como en el esquema 1, puede acoplarse con ácidos carboxílicos utilizando un agente de acoplamiento como el tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (TBTU) en un solvente adecuado, como por ejemplo dimetilformamida (DMF) o dioxano, en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropil-etilamina) dando lugar a los compuestos de fórmula (Ic) en los que R¹ no es NR^bR^c. En los casos en los que R¹ es NR^bR^c el
- 25 intermediario mencionado anteriormente puede reaccionar con un isocianato dando lugar a los correspondientes compuestos de fórmula (Ic).

Esquema 5



Los compuestos con la fórmula general (Ib) en los que R¹ es NR^bR^c y (Ib) en los que R¹ no es NR^bR^c y que también pueden prepararse de acuerdo con el esquema 5 a través de un paso de alquilación con un grupo saliente adecuado situado en la pareja de acoplamiento. Esta pareja de acoplamiento **T** (metanosulfonato de trans-(terc-butoxicarbonil-amino-metil)ciclobutilmetilo) puede obtenerse a partir de trans-ciclobutandicarboxilato de dimetilo comercialmente disponible **O**, que se reduce a trans-2-hidroxi-metil-ciclobutancarboxilato de metilo **P** con la utilización de un agente reductor como el borohidruro sódico en un solvente como el metanol. La oxidación de la función alcohol de acuerdo con métodos conocidos para el experto en la materia y descritos en la literatura (por ejemplo bajo condiciones de Swern utilizando cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido y trietilamina en un solvente como diclorometano) da lugar al intermediario **Q**, que sigue el mismo paso de aminación BOC reductiva a través de la formación de un intermediario α -amidoalquilsulfona ya descrito en el esquema 4. La reducción del éster de etilo **S** al alcohol **T** con un agente reductor como el borohidruro sódico y la conversión del metanol en un grupo saliente (por ejemplo, la conversión a un mesilato **T** mediante la reacción con metanosulfonilo en presencia de una base como N,N-diisopropil-etilamina y en un solvente como diclorometano) que reacciona en un paso de alquilación con una fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona sustituida **D**, en presencia de una base (por ejemplo, N,N-diisopropil-etilamina) y en condiciones de reflujo da lugar a intermediarios de estructura **N**. Los últimos dos pasos (eliminación del grupo Boc protector y formación de una amida o urea) son los mismos que los ya descritos en los esquemas 1, 2 y 4.

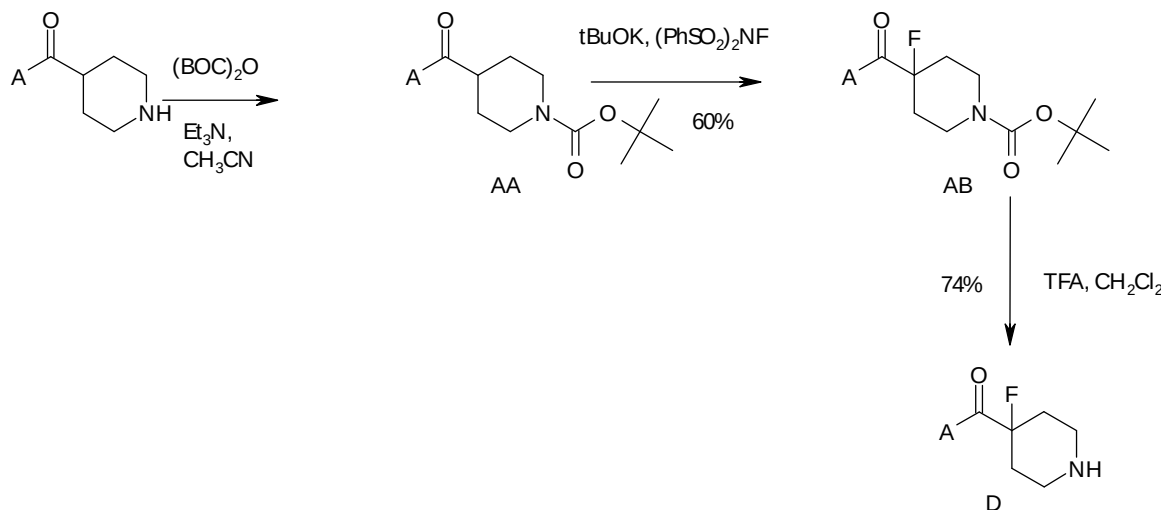
Esquema 6



puede aparecer como producto secundario

- 5 Los intermediarios fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona **D** en los que R^2 es OH pueden prepararse de acuerdo con el esquema 6 y siguiendo un proceso también descrito parcialmente en la literatura (por ejemplo, la patente DE 25365103). La introducción de un grupo bencilo utilizando bromuro de bencilo, en presencia de una base como trietilamina, con o sin un catalizador como el yoduro sódico, en un solvente como el acetonitrilo, utilizando una temperatura como 80°C dan lugar al intermediario **W**. La introducción de bromuro en la posición alfa de la cetona de la (1-bencil-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona puede conseguirse utilizando bromo bajo reflujo. El tratamiento de la alfa bromocetona **X** con metanolato sódico resulta en 6-bencil-2-(4-fluoro-fenil)-2-metoxi-1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octano (**Y**), que puede hidrolizarse en un solvente como éter con un tratamiento de ácido clorhídrico para dar lugar a (1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona (**Z**). La eliminación del grupo bencilo puede realizarse en condiciones de hidrogenación, utilizando paladio como catalizador en un solvente como el acetato de etilo y el metanol, para obtener la (1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona deseada (intermediario **D**). En el último paso de hidrogenación, también puede observarse la reducción de la cetona y puede formarse el compuesto diol como producto secundario.

Esquema 7

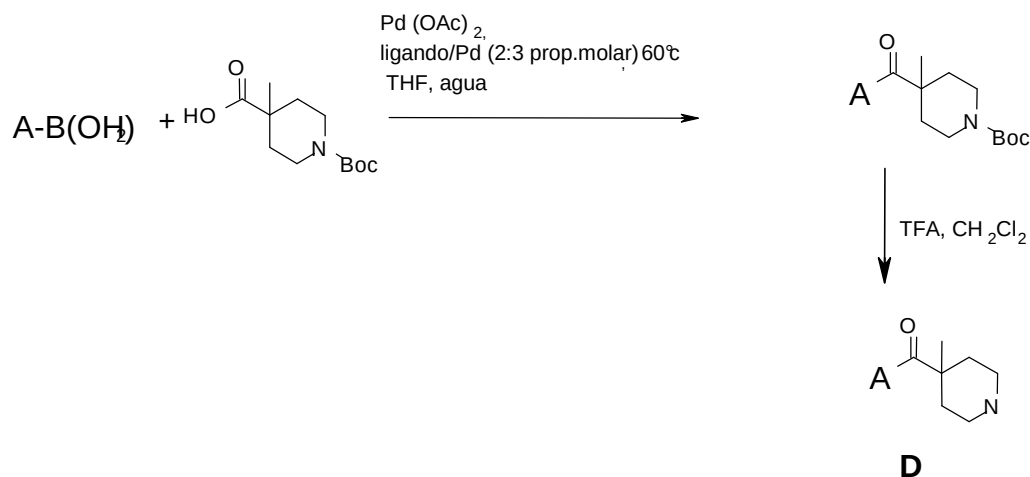


Los intermediarios fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona **D** en los que R^2 es un átomo de flúor pueden prepararse de acuerdo con el esquema 7. La fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona puede protegerse en primer

lugar con un grupo protector adecuado como un grupo terc-butoxicarbonilo que, tras la introducción del átomo de flúor, pueden eliminarse bajo condiciones conocidas para el experto en la materia (por ejemplo el tratamiento con un ácido como el trifluoroacético en un solvente adecuado como diclorometano). La introducción de flúor puede realizarse mediante la desprotonación del carbono correspondiente en la posición alfa de la cetona mediante el

5 tratamiento con una base en un solvente adecuado bajo condiciones anhidras (por ejemplo terc-butoxido de potasio/ t-butanol en DMF) en presencia de un agente fluorante como N-fluoro-bencenosulfonimida a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente para obtener tras los pasos una aril-(4-fluoro-piperidin-4-il)-metanona o heteroaril-(4-fluoro-piperidin-4-il)-metanona **D**.

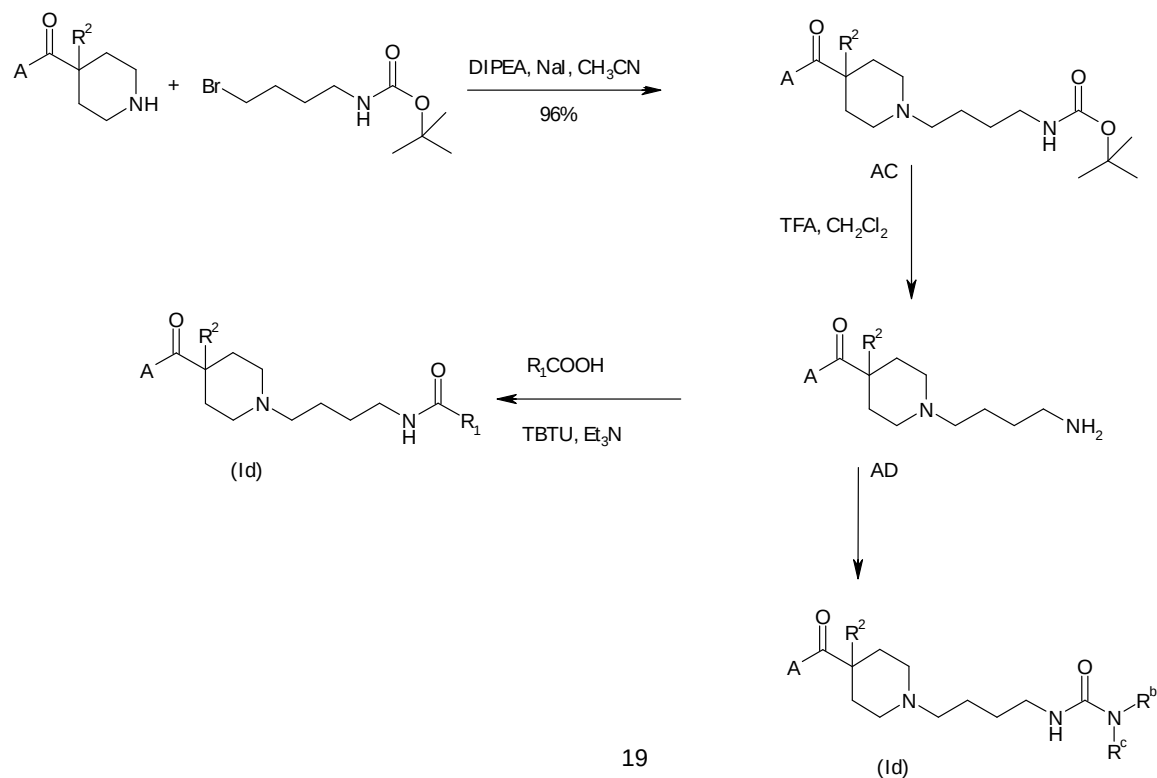
10 Esquema 8



Los intermediarios fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona **D** en los que R^2 es metilo u otros grupos alquilo C_{1-6} pueden prepararse de acuerdo con el esquema 8, con una reacción de acoplamiento carbono-carbono en la que un complejo de Pd cataliza la acilación de los ácidos borónicos con los anhídridos carboxílicos obtenidos *in situ* utilizando anhídrido pivalico, que reacciona con el correspondiente N-Boc-4-metil-4-piperidincarboxílico y utilizando el correspondiente ácido fenilborónico. El grupo protector terc-butoxicarbonilo puede eliminarse bajo condiciones conocidas por el experto en la materia (por ejemplo, tratamiento con un ácido como el ácido trifluoroacético en un solvente adecuado como diclorometano) para obtener tras los tres pasos la aril-(4-metil-piperidin-4-il)-metanona **D**.

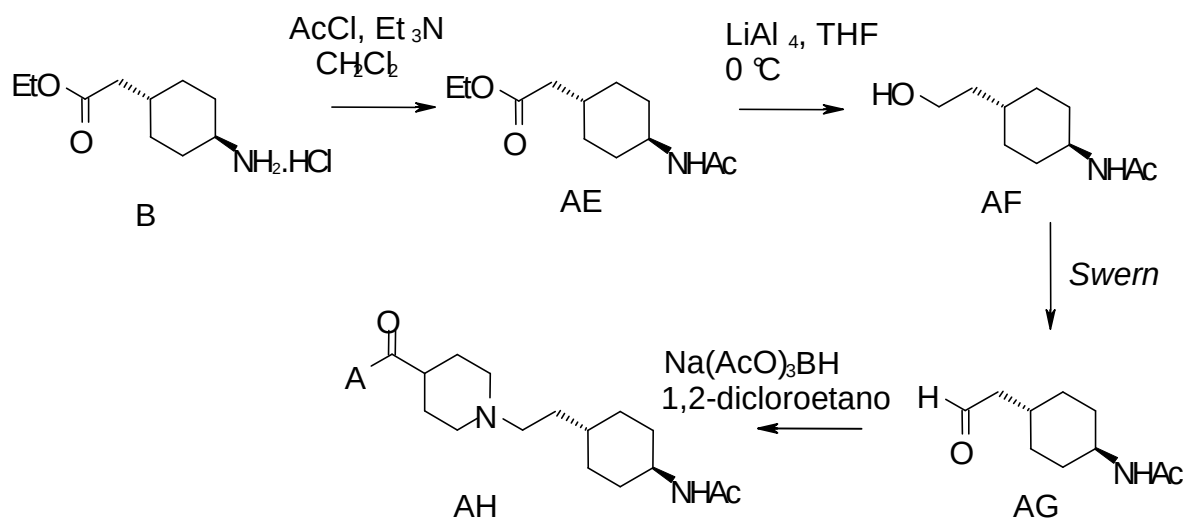
15

20 Esquema 9



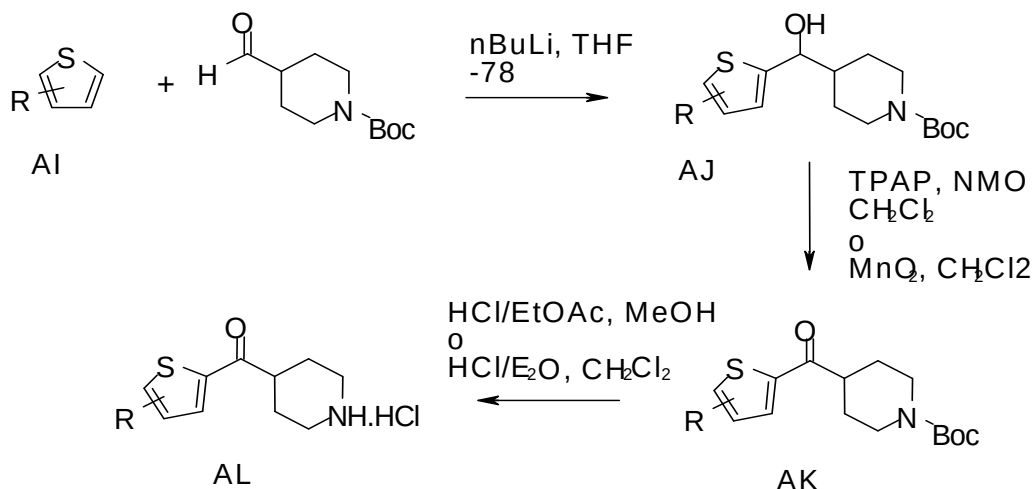
Los compuestos con la fórmula general (Id) en los que R^1 es NR^bR^c y los compuestos de fórmula (Id) en los que R^1 no es NR^bR^c pueden prepararse de acuerdo con el esquema 9, con un compuesto **D** fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona que puede alquilarse con bromuro de 4-(Boc-amino)butilo mediante la utilización de una base (por ejemplo N,N-diisopropiletilamina) en un solvente adecuado como el acetonitrilo en condiciones de reflujo. Tras la eliminación del grupo protector amina (en este caso el grupo Boc) utilizando condiciones ácidas (por ejemplo ácido trifluoroacético en un solvente como diclorometano) y como ya se ha descrito, el intermediario amina puede acoplarse con ácidos carboxílicos utilizando un agente de acoplamiento como el tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) en un solvente adecuado como, por ejemplo dimetilformamida (DMF) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) lo que proporciona los compuestos de fórmula (Id) en los que R^1 no es NR^bR^c , o en otros casos con un isocianato lo que proporciona los correspondientes compuestos de fórmula (Id) en los que R^1 es NR^bR^c .

Esquema 10



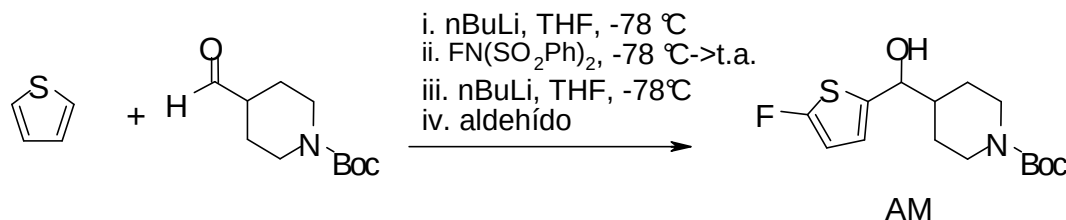
Los derivados amida del ácido acético de estructura **AH** pueden prepararse convenientemente de acuerdo con el esquema 10 a partir del compuesto **B**. La secuencia de reacción involucra en un primer paso el tratamiento del compuesto **B** con AcCl en presencia de una base como Et₃N en un solvente como CH₂Cl₂ para obtener un compuesto de fórmula **AE**. La reducción con un reactivo como LiAlH₄ en un solvente como CH₂Cl₂ a 0 °C proporciona un compuesto de fórmula **AF**. Entre las muchas condiciones de oxidación descritas en la literatura, la oxidación de Swern (A. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165-185) del alcohol **AF** proporciona el intermediario **AG**. La reacción del aldehído **AG** con una piperidina sustituida apropiada en presencia de un agente reductor como Na(AcO)₃BH en un solvente como 1,2-dicloroetano proporciona los compuestos de fórmula **AH**.

Esquema 11



Los compuestos de fórmula 1a en los que A es un grupo tiofenilo sustituido o no sustituido pueden prepararse como se describe en el Esquema 1, utilizando una piperidin-4-il-tiofen-2-il-metanona de fórmula **AL** como intermediario D. La preparación de intermediarios de fórmula **AL** se muestra en el Esquema 11. Un tiofeno de fórmula **AI** puede desprotonarse con una base como *n*-BuLi en un solvente como THF y reaccionar con 4-formil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para obtener un alcohol de fórmula **AJ**. La oxidación de un alcohol de fórmula **AJ** con reactivos como por ejemplo TPAP/NMO o MnO₂ en un solvente como CH₂Cl₂ resulta en una cetona de fórmula **AK**. El tratamiento de un compuesto de fórmula **AK** con un ácido como el HCl resulta en un compuesto de fórmula **AL**.

Esquema 12



Un compuesto de estructura **AL** (Esquema 11) en el que R es 5-fluoro puede prepararse de acuerdo con el esquema 12. Este método consiste en la subsiguiente doble desprotonación de tiofeno con una base como *n*-BuLi en un solvente como THF y la reacción con un agente fluorante como *N*-fluorodibencensulfonimida tras el primer paso de desprotonación y como 4-formil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo tras la segunda, para obtener un alcohol de fórmula AM.

La capacidad de los compuestos de unirse a los receptores 5-HT_{2A}, D₃ y D₂ se determinó utilizando la unión de un radioligando a receptores clonados expresados selectivamente en células HEK-293 EBNA.

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

Las células HEK-293 EBNA se transfectaron de forma transitoria con los plásmidos de expresión que codifican los receptores humanos D₂ o D₃ de la dopamina o el receptor humano 5-HT_{2A} de la serotonina, respectivamente. Las células se recogieron 48 h tras la transfección, se lavaron tres veces con PBS frío y se guardaron a -80°C hasta su uso. El botón se resuspendió en tampón Tris-HCl 50 mM frío que contenía EDTA 10 mM (pH 7,4) y se homogeneizó con un Polytron (Kinematica AG, Basel, Suiza) durante 20-30 s. a 12000 rpm. Tras la centrifugación a 48000 x g durante 30 min. a 4°C, el botón se resuspendió en tampón Tris-HCl 10 mM frío que contenía EDTA 0,1 mM (pH 7,4), se homogeneizó y se centrifugó como anteriormente. Este botón se resuspendió en un volumen menor de tampón Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo que contenía EDTA 0,1 mM (pH 7,4) y se homogeneizó con un Polytron durante 20-30 s. a 12000 rpm. El contenido de proteína de este homogenado se determinó con el ensayo de proteínas de Bio-Rad (Bradford) (Biorad Laboratories GmbH, München, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando gamma-globulina como estándar. Este homogenado se almacenó a -80°C en alícuotas y se descongeló inmediatamente antes a su uso.

Condiciones del ensayo de unión de radioligandos

Se descongelaron alícuotas de las preparaciones de membrana a TA, se resuspendieron en tampón de ensayo (D₂, D₃: Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, pH=7,4; 5-HT_{2A}: Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, pH=7,4), se homogenizaron con un Polytron durante 20-30 s. a 12000 rpm y se ajustó hasta una concentración final de aproximadamente 7,5 (g de proteína / pocillowell (D₂, D₃) and y 15 (g de proteína / pocillowell (5-HT_{2A}), respectivamente.

La afinidad de unión (K_i) de los compuestos se determinó utilizando la unión de un radioligando. Las membranas se incubaron en un volumen total de 200 µl con una concentración fija de radioligando (concentración final de aproximadamente [³H]-espiperona 0,7 nM para el D₂, [³H]-espiperona 0,5 nM para el D₃ y [³H]-cetanserina 1,1 nM para el 5-HT_{2A}) y diez concentraciones del compuesto de prueba que oscilaron entre 10 µM-0,1 nM durante 1 h a TA. Al final de la incubación, la mezcla de reacción se filtró en microplacas blancas de 96 pocillos Unifilter con filtros GF/C unidos (Packard BioScience, Zürich, Suiza; preincubada durante 1 h en polietilenimina (PEI) al 0,1% en tampón de ensayo) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavó 3 veces con tampón de ensayo frío. La unión no específica se determinó con mezclas de reacción con la misma composición en presencia de espiperona 10 µM no marcada. Se añadieron 45 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer, Schwerzenbach, Suiza) por pocillo, en placas selladas, agitadas durante 20 min. y se contaron durante 3 min. en un contador de centelleo de microplacas Top-count (Canberra Packard SA, Zürich, Suiza) con corrección del apantallamiento.

Cálculo de datos

Se realizó el promedio del valor de CPM de cada duplicado de una concentración de compuesto competidor (y₁), luego se calculó el % específico de unión de acuerdo con la ecuación ((y₁ - no específico)/(unión total no especifi-

ca))x100). Las gráficas se representaron con el % específico de unión utilizando XLfit, un programa de ajuste de la curva que representa iterativamente los datos utilizando algoritmos Levenburg Marquardt. La ecuación utilizada para el análisis de la competición de un único punto fue $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, en la que y es el % específico de unión, A es el mínimo, B es el máximo y C es la CI_{50} , x es el $\log_{10}$ de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de esas curvas, la concentración CI_{50} (inhibición a la que el 50% de la unión específica de radioligando se desplaza) y se determinó el coeficiente de Hill. La constante de afinidad (K_i) se calculó utilizando la ecuación Cheng-Prusoff $K_i = (CI_{50}/1+([L]/K_d))$, en la que [L] es la concentración de radioligando y K_d es la constante de disociación del radioligando del receptor como se determina mediante la isoterma de saturación.

Los compuestos de la presente invención son moduladores duales selectivos de los receptores 5-HT_{2a} de la serotonina y D₃ de la dopamina como se muestra con la tabla de actividad a continuación que muestra los valores de K_i en nM de los receptores 5-HT_{2a} de la serotonina, D₃ de la dopamina y D₂ de la dopamina de algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención:

Tabla de actividad

Ejemplo	9	20	22	23
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	6/2/106	18/5/586	15/4/149	72/5/73
Ejemplo	29	33	25	41
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	32/8/450	110/65/1977	13/269/777	4/11/677
Ejemplo	46	50	57	58
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	15/2/30	29/2/288	53/21/1334	19/80/3542
Ejemplo	61	64	70	72
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	35/64/2895	4/26/3998	97/22/2714	39/26/2133
Ejemplo	14	26	29	30A25
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	144/12/96	17/14/684	37/8/450	26/5/1285
Ejemplo	30A27	30A28	30A29	30A36
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	8/8/1117	9/5/470	207/25/1008	26/5/1285
Ejemplo	30A37	30A58	30A59	30A64
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	29/11/2002	30/15/2070	19/5/888	19/13/625
Ejemplo	34	39	40	42
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	23/6/192	2/3/1844	8/9/502	146/11/352
Ejemplo	42A7	63A14	65A11	
K_i (nM) D ₃ /5HT _{2a} /D ₂	86/26/176	44/83/8539	71/38/1447	

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina rígidas y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con transportadores farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como transportadores en los comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina rígidas. Los transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares; sin embargo, normalmente y dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no son necesarios transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, como los alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, pueden utilizarse en las soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de los compuestos de fórmula I, pero como norma no son necesarios. Los transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, endulzantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampon-

nes, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención, así como un proceso para la producción de tales medicamentos que comprende la unión de uno o más de los compuestos de fórmula I o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de dosificación galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso particular. En general, la dosis efectiva para la administración oral o parenteral es de entre 0,01-20 mg/kg/día, y es preferible una dosis de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un ser humano adulto de 70 kg de peso es de entre 0,7-1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para clarificar la invención:

Procedimientos experimentales

Ejemplo 1

4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida

Intermediario B

trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo

Paso 1.

Se añadió ácido (4-nitro-fenil)-acético (50 g, 276 mmol) a una solución agitada de 22,08 g de solución de hidróxido sódico al 50% en 450 mL de agua desionizada. La solución clara amarilla se transfirió a un autoclave de alta presión que estaba cargado con 30 g (511 mmol) de catalizador níquel en esponja humedecido con agua. El autoclave se selló, se purgó con nitrógeno y luego se presurizó hasta 115 bar con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó y calentó hasta 125°C durante 48h. En ese momento el autoclave se enfrió, ventiló y cargó bajo nitrógeno con otros 30 g (511 mmol) del catalizador níquel en esponja. El autoclave se purgó de nuevo con nitrógeno, luego se presurizó hasta 115 bar y el recipiente se calentó hasta 130°C en agitación (se observó una presión máxima de 130 bar). La hidrogenación se continuó durante 5 días hasta 130°C. Entonces se enfrió el autoclave, se ventiló y se purgó con nitrógeno y el contenido se separó y filtró con la ayuda de un filtro para eliminar el catalizador. Tras la eliminación del solvente se obtuvieron 74 g de material crudo. El intermediario se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (m/e): 158,3 (M+H⁺)

Paso 2

La solución de ácido trans-(4-amino-ciclohexil)-acético obtenida (74 g, 476 mmol) se ajustó a pH 5 con HCl al 25%. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se secó al vacío durante toda la noche. El residuo se resuspendió en 146 mL de una solución de HCl etanólico 6,5 N y se añadieron 0,6 L de etanol a la mezcla. Tras 4 h de reflujo, la mezcla se enfrió y filtró, y el filtrado se concentró hasta la sequedad al vacío. El residuo se disolvió en etanol, se trató con éter y se enfrió durante toda la noche en el refrigerador para dar lugar a clorhidrato de trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (19,7 g, 32% en los dos pasos) como un sólido blanco que se filtró y se secó al vacío. MS (m/e): 186,1 (M+H⁺)

Intermediario C

Paso 1

trans-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-acetato de etilo

A una solución de trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (1,28 g, 7 mmol), en diclorometano (15 mL), se añadieron di-terc-butil-dicarbonato (2,26 g, 10 mmol), trietilamina (0,699 mL, 7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,042 mL, 0,35 mmol). La mezcla se agitó durante 8h hasta que la TLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice con hexano: acetato de etilo (de 4:2 a 3:2) para proporcionar 1,2 g (60%) del producto como un sólido blanco. MS (m/e): 284,4 (M-H⁺).

Paso 2

trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo

A una solución de trans-(4-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-acetato de etilo (1,04 g, 4 mmol), en tolueno (10 mL) a -78°C se añadió una solución de DIBAL-H 1,2 M (5,1 mL, 6 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó a -78°C hasta que la TLC tras 0,5 h indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se utilizó sin purificación en el siguiente paso. MS (m/e): 242,3 (M+H⁺).

Intermediario Etrans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (0,850 g, 3,4 mmol), trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (0,926 g, 4 mmol), en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,33 g, 6 mmol) y la solución resultante se agitó durante 12 horas hasta que la TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y concentró hasta la sequedad y se purificó con cromatografía en columna con gel de sílice utilizando CH₂Cl₂-CH₂Cl₂/ MeOH (1-9:1). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 1,4 g (3,25 mmol, rendimiento del 93,2%) de un sólido amarillo claro. MS (m/e): 433,4 (M+H⁺).

Intermediario Ftrans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético)

1,4 g (3,25 mmol) de (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo se disolvieron en diclorometano (30 mL), se añadió ácido trifluoroacético a 0°C (1,98 mL, 26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió lentamente NaHCO₃ hasta pH 9 y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano y acetato de etilo. El solvente se evaporó hasta un rendimiento de 0,812 g (24,4 mmol, 75,5%) de un sólido blanco que se utilizó sin purificación en los siguientes pasos. MS (m/e): 333,2 (M+H⁺).

4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida

Ácido 4-clorobenzoico (0,014 g, 0,09 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (0,029 g, 0,09 mmol) y N-etildisopropilamina (0,06 mL, 0,270 mmol) se agitaron en 0,3 mL de DMF durante 0,5 h a temperatura ambiente y se añadió trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) (0,030 g, 0,09 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en metanol y se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa eluyendo con acetonitrilo/ agua. Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a presión reducida hasta un rendimiento de 0,015 g de un sólido blanquecino (0,032 mmol, 36%). MS (m/e): 471,3 (M+H⁺).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se han sintetizado otros derivados a partir de las respectivas trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanonas y los correspondientes ácidos. Estos comprenden del ejemplo 1 a 30A63.

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encon. (M+H) ⁺
1	4-cloro-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	471,0	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-cloro-benzoico	471,3
2	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropancarboxílico	400,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido ciclopropancarboxílico	401,3
3	4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	561,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-benzoico	562,3

4	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido tetra-hidropiran-4-carboxílico	444,59	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	445,3
5	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-trifluorometil-benzamida	504,57	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(trifluorometil)benzoico	505,2
6	N-trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-metoxipropionamida	418,55	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3-metoxipropiónico	419,3
7	N-trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	521,68	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-morfolinbenzoico	522,5
8	N-trans(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzamida	518,3	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico	519,4
9	N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-pirrol-1-il-benzamida	501,65	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(1H-pirrol-1-il)benzoico	502,1
10	4-etoxi-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	480,62	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-etoxi-benzoico	481,4
11	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico	430,56	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico	431,4
12	4-acetilamino-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	493,2	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-acetilamino benzoico	494,1
13	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico	490,62	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico	491,4
14	2-(4-cloro-fenil)-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-isobutiramida	513,1	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-cloro-alfa, alfa-dimetilfenil-acético	514,5
15	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzamida	532,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoico	533,2
16	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 6-cloro-2-metil-quinolin-3-carboxílico	536,09	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 6-cloro-2-metil-quinolin-3-carboxílico	536,2

17	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 5-cloro-1-(3,4-dicloro-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico	647,02	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 5-cloro-1-(3,4-dicloro-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico	648,1
18	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-6-metil-nicotinamida	451,59	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 6-metil-nicotínico	452,7
19	4-ciano-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	461,58	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-ciano-benzoico	462,2
20	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido [1,8]-naftiridin-4-carboxílico	488,61	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido trans [1,8]-naftiridin-4-carboxílico	489,2
21	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-pirazol-1-il-benzamida	502,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(1H-pirazol-1-il)-benzoico	503,1
22	2,4-dicloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	505,46	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2,4-dicloro-benzoico	507,1
23	4-(4-cloro-bencenosulfonil)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	611,18	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(4-(4-cloro-benceno-sulfonil)-benzoico	611,8
24	N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-trifluorometoxi-benzamida	520,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-trifluoro-metoxi-benzoico	521,3
25	3-etoxi-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-propionamida	432,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3-etoxi-propiónico	433,3
26	3,3,3-trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-propionamida	442,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3,3,3-trifluoropropiónico	443,1
27	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzamida	552,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico	553,2
28	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-propionamida	388,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido propiónico	389,3
29	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico	442,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido ciclohexanocarboxílico	443,5

30	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido adamantan-1-carboxílico	494,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido adamantan-1-carboxílico	495,4
30A1	2,2,2-trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-acetamida	450,9	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido trifluoro-acético	453,0
30A2	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico	493,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico	494,0
30A3	(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carboxílico	559,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 5-trifluoro-metoxi-1H-indol-2-carboxílico	560
30A4	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico	505,3	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico	506,0
30A5	2-ciclopropil-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-acetamida	414,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2-ciclopropil-	416
30A6	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-butiramida	402,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido butírico	403,0
30A7	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico	442,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido tiofen-2-carboxílico	443,2
30A8	(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 3H-imida-zo[4,5-b]-piridin-6-carboxílico	477,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-carboxílico	478,3
30A9	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropan-carboxílico	414,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2-metilciclopropan-carboxílico	415,4
30A10	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonil-tiofen-2-carboxílico	520,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 5-metano-sulfonil-tiofen-2-carboxílico	521,3
30A11	6-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-nicotinamida	455,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 6-fluoro nicotínico	456,2
30A12	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexan-carboxílico	472,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-metoxi-ciclohexan-carboxílico	473,3
30A13	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico	458,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico	459,5

30A14	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-metoxi-butiramida	432,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metoxi-butírico (obtenido por saponificación del éster)	433,5
30A15	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-piridin-3-il-benzamida	513,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-piridin-3-il-benzoico	514,1
30A16	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-piridin-4-il-benzamida	513,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-piridin-4-il-benzoico	514,1
30A17	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-piridin-2-il-benzamida	513,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-piridin-2-il-benzoico	514,1
30A18	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida	534,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-(4-metil-piperazino)benzoico	535,1
30A19	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida	522,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-(4-metil-piperazino)benzoico	523,7
30A20	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-ftalazin-1-il-benzamida	564,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-ftalazin-1-il-benzoico	565,0
30A21	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-metoxi-4-piridin-2-il-benzamida	543,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metoxi-4-piridin-2-il-benzoico	544,0
30A22	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico	512,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-difenil-carbónico	513,5
30A23	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 3-metil-croman-3-carboxílico	506,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metil-croman-3-carboxílico (preparado como se describe en la WO 200386288)	507,3
30A24	(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico	523,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico	524,2
30A25	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 6-morfo-lin-4-il-pirida-zin-3-carboxílico	523,6	trans{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 6-morfolin-4-il-piridazin-3-carboxílico	524,0
30A26	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazin-2-carboxílico	523,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 5-morfolin-4-il-pirazin-2-carboxílico	524,2
30A27	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-fenoxi-propionamida	480,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-fenoxi-propiónico	481,2
30A28	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-fenil-propiónico	460,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido fenil-propiónico	461,2

30A29	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propionamida	432,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2,2-dimetil-3-hidroxipropiónico	433,4
30A30	2-fluoro-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	539,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-fluoro-4-morfolin-4-il-ben-zoico (preparado de acuerdo con Biorg. Medic. chemistry lett. (2005) ,15 (5),1529-1534.	540,1
30A31	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]-dioxol-5-carboxílico	480,57	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-fluoro-4-morfolin-4-il- benzoico	481,1
30A32	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico	441,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metil-iso-xazol-5-carboxílico	442,5
30A33	4-(3,3-dimetil-2-oxo-azetidin-1-il)-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	533,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-(3,3-di-metil-2-oxo-azeti-din-1-il)- benzoico	534,2
30A34	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-morfo-lin-4-ilmetil-benzamida	535,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-(morfolin-metil)benzoico	536,2
30A35	2-benzo[d]-isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-acetamida	491,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-(1,2-benzi-soxazol-3-il)acético	492,4
30A36	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida	455,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metil-5-isoxazolacético	456,3
30A37	2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-acetamida	510,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3,5-dimetoxi-fenilacético	511,5
30A38	2-benzo[1,3]-dioxol-5-il-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-acetamida	494,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3,4-metilen-dioxifenilacético	495,4
30A39	trans-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-2-metoxi-isonicotinamida	467,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-metoxi-isonicotínico	468,4
30A40	4-terc-butoxi-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	508,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-terc-butoxi benzoico	509,5
30A41	4-dimetilamino-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	479,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-dimetil-amino benzoico	480,3
30A42	4-(1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	569,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-(1,1-dioxo-4-tiazinan-4-il) bencencarboxílico	570,4
30A43	3-fluoro-N-trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	539,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-fluoro-4-morfolin-4-il-benzoico	540,1

30A44	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida	521,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-benzoico (preparado de acuerdo con Biorg. Medic. Chem. Letters (2005) 15 (5), 1529)	522,5
30A45	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzamida	535,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico (preparado de acuerdo con Biorg. Medic. Chem. Letters (2005) 15 (5), 1529).	536,4
30A46	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-tiomorfolin-4-il-benzamida	537,8	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-tiomorfo-lin-4-il-benzoico (preparado de acuerdo con Biorg. Medic. Chem. Letters, (2005) 15 (5), 1529)	538,4
30A47	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-piperidin-1-il-benzamida	519,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-piperidin-1-il-benzoico	520,3
30A48	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida	522,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-morfolin-nicotínico	523,7
30A49	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 2,3-dihidrobenez-zo-[1,4]-dioxin-2-carboxílico	494,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 1,4-benzodio-xan-2-carboxílico	495,3
30A50	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (1S,4R)-biciclo-[2.2.1]heptan-2-carboxílico	494,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido (1S,4R)-bi-ciclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico	495,3
30A51	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]-heptan-1-carboxílico	496,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido (1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]-heptan-1-carboxílico	497,4
30A52	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-tri-fluorometil-ciclohexan-carboxílico	510,62	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-trifluoro-metil-ciclohexan-carboxílico	511,5
30A53	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-metil-ciclo-hexancarboxílico	456,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 1-metilciclo-hexancarboxílico	457,5
30A54	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metil-ciclo-hexancarboxílico	456,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-metilciclo-hexancarboxílico	457,5
30A55	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-hidroxi-biciclo[2.2.2]-octan-2-carboxílico	484,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 6-hidroxi-biciclo[2.2.2]-octan-2-carboxílico	485,4

30A56	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-trifluoro-metil-ciclopropan-carboxílico	456,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y 1-trifluorometil-ciclopropan-carboxílico	457,5
30A57	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-cloro-ciclobutan-carboxílico	449,01	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-cloro-ciclobutan-carboxílico	449,5
30A58	acetato de trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil-carbamoi)-metilo	432,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido acetoxi-acético	433,4
30A59	(trans-4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropan-carboxílico	416,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y 1-hidroxi-ciclopropan-carboxílico	417,4
30A60	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutan-carboxílico	414,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido ciclobutan-carboxílico	415,5
30A61	trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexancarboxílico	458,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico	459,4
30A62	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropan-carboxílico	436,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2,2-difluoro-ciclopropan-carboxílico	437,2
30A63	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-morfolin-4-il-benzamida	522,4	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-morfolino benzoico	521,6

Ejemplo 30A64**trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de metilo**

Se disolvió trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) (30 mg, 0,082 mmol) en 1 ml de diclorometano. La reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadieron dimetil pir ocarbonato (10,9 mg, 0,082 mmol) y trietilamina (8,3 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico hasta pH 8 y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La cromatografía con diclorometano/ metanol (de 1/0 a 8/2) dio lugar al compuesto deseado como un sólido blanco (24 mg, 69,1%).

Ejemplo 30A65**(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico****Paso 1: (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico**

El compuesto del título, MS: m/e = 515,9/ 517,9 (M+H⁺), se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 a partir de la respectiva trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (ejemplo 1, intermediario F) y 5-bromo-2-carboxipiridina.

Paso 2: (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico

Se disolvieron (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol) y 1-metilpiperazina (31 µl, 0,28 mmol) en 2 ml de dioxano. Se añadieron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (9 mg, 0,016 mmol), carbonato de cesio (76 mg, 0,23 mmol), agua (1 µl, 0,078 mmol) y complejo de tri(dibencilidenacetona)dipaladio y cloroformo (8 mg, 0,008 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110°C. La mezcla de reacción se evaporó entonces y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/ metanol gradiente 100:0 -> 90:10). El producto deseado se obtuvo como un sólido rojo claro (33 mg, 40%), MS: m/e = 536,0 (M+H⁺).

Ejemplo 30A66**(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico**

El compuesto del título, MS: m/e = 523,2 ($M+H^+$), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 30A65, paso 2 a partir de (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico y morfolina.

5 Ejemplo 30A67

(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico

Se disolvieron (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (ejemplo 30A66, paso 1) (80 mg, 0,155 mmol) y ácido fenilborónico (27 mg, 0,22 mmol) en argón en 0,4 ml de carbonato sódico 2M y 1,6 ml de 1,2-dimetoxietano. Se añadieron trifenilfosfina (16 mg, 0,062 mmol) y acetato de Pd(II) (7 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/metanol gradiente 100:0 -> 90:10). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido marrón (36 mg, 45%), MS: m/e = 514,1 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 31

(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico

Intermediario B

trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo

20 Paso 1.

Se añadió ácido (4-nitro-fenil)-acético (0,005 g, 276 mmol) a una solución agitada de 22,08 g de solución de hidróxido sódico al 50% en 450 mL de agua desionizada. La solución clara amarilla se transfirió a un autoclave de alta presión cargado con 30 g (511 mmol) de catalizador níquel en esponja humedecido con agua. El autoclave se selló, se purgó con nitrógeno y luego se presurizó hasta 115 bar con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 125°C durante 48 h. En ese momento el autoclave se enfrió, se ventiló y se cargó bajo nitrógeno con otros 30 g (511 mmol) de catalizador níquel en esponja. El autoclave se purgó de nuevo con nitrógeno y luego se presurizó hasta 115 bar y el recipiente se calentó hasta 130°C en agitación (se observó una presión máxima de 130 bar). La hidrogenación se continuó durante 5 días hasta 130°C. El autoclave se enfrió entonces, se ventiló y se purgó con nitrógeno y el contenido se eliminó y se filtró con la ayuda de un filtro para eliminar el catalizador. Tras la eliminación del solvente se obtuvo un producto crudo. El intermediario se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (m/e): 158,3 ($M+H^+$)

Paso 2

La solución de ácido trans-(4-amino-ciclohexil)-acético obtenida (74 g, 476 mmol) se ajustó a pH 5 con HCl al 25%. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se secó al vacío durante toda la noche. El residuo se resuspendió en 146 mL de una solución de HCl etanólico 6,5 N y se añadieron 0,6 L de etanol a la mezcla. Tras 4 h a reflujo, la mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad al vacío. El residuo se disolvió en etanol, se trató con éter y se enfrió durante toda la noche en el refrigerador para proporcionar el clorhidrato de trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (19,7 g, 32% en los dos pasos) como un sólido blanco que se filtró y se secó al vacío. MS (m/e): 186,1 ($M+H^+$)

Intermediario G

Paso 1

sal de clorhidrato del {trans-4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acetato de etilo

Una mezcla de clorhidrato de trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (3,63 g, 17 mmol) se disolvió en diclorometano (115 mL) y se añadió clorhidrato de cloruro de quinolin-4-carbonilo (4,184 g, 18 mmol) seguido de la adición lenta de trietilamina (11,3 mL, 81 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, las sales obtenidas se eliminaron por filtración y se extrajo el filtrado. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 y salmuera. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron para obtener 3,8 g de un producto crudo. Tras una cromatografía rápida con heptano/ AcOEt 4:1 a AcOEt se obtuvo un sólido que se recrystalizó con EtOAc y n-heptano para obtener el compuesto del título como un sólido rosa (2,72 g, rendimiento del 42%). MS (m/e): 341,3 ($M+H^+$).

Paso 2

ácido trans-4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil-acético

Se hizo reaccionar sal de clorhidrato de 4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil)-acetato de etilo (2,7 g, 8 mmol) con hidróxido de litio monohidrato (3,33 g, 79 mmol) en una mezcla de agua (65 mL) y THF (130 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se evaporaron 2/3 de la mezcla y se añadió un 37% de HCl hasta pH 7. La mezcla se evaporó entonces hasta la sequedad, se añadieron 30 mL de agua y la suspensión se filtró para obtener un sólido que se recrystalizó sobre tolueno (2,2 g, rendimiento del 88,6%). MS (m/e): 313,1 ($M+H^+$).

Intermediario H

trans-4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil)-tioacetato de S-etilo

Se añadieron 2,19 g de ácido trans-4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil)-acético (7 mmol) en 1300 mL de diclorometano. Luego se añadieron 1,8 mL de cloruro de oxalilo (21 mmol). La suspensión se calentó hasta reflujo durante 3 horas y luego la mezcla turbia se concentró al vacío. El residuo se recogió en 500 mL de diclorometano como una suspensión y se preparó etilolito sódico fresco (1,28 g, 21 mmol) a partir de 1,45 mL de etanol y 12,07 mL de butil-litio (1,6 M en tolueno) a 0°C y mediante agitación en dimetoxietano (20 mL) durante 1 h a temperatura am-

biente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió NaHCO_3 y la fase orgánica se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron, se concentraron y el residuo se cromatografió con heptano/ AcOEt 1:1 a AcOEt para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,97 g, rendimiento del 78,9%). MS (m/e): 357,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermediario I

trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico

Se disolvió trans-[4-[(quinolin-4-carbonil)-amino]-ciclohexil]-tioacetato de S-etilo (1,87 g, 5 mmol) en acetona/ cloruro de metileno (40/ 40 mL), se añadieron 0,8 g de tamices moleculares a la mezcla y la solución se agitó durante 0,5 h. Luego se añadieron 0,558 g (1 mmol) de paladio sobre carbón activo al 10% seguido de 1,25 mL (8 mmol) de trietilsilano. La reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, se añadieron 0,558 g (1 mmol) adicionales de paladio sobre carbón activo al 10% y 1,25 mL (8 mmol) de trietilsilano y se continuó la agitación durante otra hora. La mezcla se filtró a través de celite y el líquido de partida se concentró para obtener, tras la cromatografía utilizando heptano/ AcOEt 1:1 a AcOEt, 1,1 (37,1 mmol, rendimiento del 70,8%) del compuesto final. MS (m/e): 297,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

trans-[4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico

Se disolvió 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina (sal del ácido trifluoroacético) (0,020 g, 0,062 mmol) en 1,2-diclorometano (0,300 mL) y se añadió trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico (0,020 g, 0,067 mmol). Se añadió metanol (0,200 mL) a la mezcla y se agitó durante toda la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,024, 0,11 mmol) a la solución clara que se agitó 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en metanol y se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa eluyendo con acetonitrilo/ agua. Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar 0,03 g de un sólido blanco (0,06 mmol, 99%). MS (m/e): 488,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 31 se han sintetizado otros derivados a partir de la respectiva trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico y la correspondiente fenil o heteroaril piperidin-4-il-metanona (comercialmente disponibles, obtenidas mediante métodos conocidos en la materia o mediante métodos descritos en esta patente).

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺
31	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	487,6	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico y 4-(4-fluorobenzoyl) piperidina (sal del ácido trifluoroacético)	488,3
32	trans-(4-{2-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	499,6	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico y clorhidrato de (4-metoxifenil)(4-piperidil) metanona	500,3
33	trans-[4-{2-[4-(4-benzoil-4-hidroxipiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	485,6	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico y clorhidrato de 4-hidroxipiperidilfenil cetona	486,4
34	trans-[4-{2-[4-(4-benzoil-4-fluoropiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	487,6	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico y (4-fluoropiperidin-4-il)-fenil-metanona (sal del ácido trifluoroacético)	488,4
35	trans-(4-{2-[4-(3,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	538,52	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolin-4-carboxílico y (3,4-dicloro-fenil)-piperidin-4-il-metanona	538,4

Ejemplo 36

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

Se resuspendió trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona (intermediario F, ejemplo 1) (0,03 g, 0,09 mmol) en diclorometano (0,300 mL) y se añadió trietilamina (0,01 mL, 0,094 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,010 mL, 0,094 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó el final de la reacción. El solvente se eliminó, se añadió DMF (0,8 mL) y la solución se purificó mediante un HPLC preparativo de fase reversa eluyendo con acetonitrilo/ agua (Et_3N al 0,05%). Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar 0,008 g de un sólido blanquecino (0,02 mmol, 22,2%). MS (m/e): 375,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 36 se han sintetizado otros derivados a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona y los cloruros de acilo correspondientes. Estos comprenden los ejemplos 36 y 37.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H)+
36	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	374,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y cloruro de acetilo	375,2
37	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico	445,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y cloruro de 4-morfolinilcarbonilo	446,3

Ejemplo 38**trans-1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea**

- 5 Se resuspendió trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (ejemplo 1, intermediario F) (0,03 g, 0,09 mmol) en acetonitrilo (0,300 mL) y se añadió isocianato de 2,4-diclorofenilo (0,019 g, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó el final de la reacción. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó mediante una cromatografía eluyendo con diclorometano/ metanol (de 1/0 a 9/1). Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar 0,001 g de un sólido blanco (0,019 mmol, 21%). MS (m/e): 375,3 (M+H⁺)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 38 se han sintetizado otros derivados a partir de la respectiva trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y el isocianato correspondiente. Estos comprenden los ejemplos 38 a 41.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H)+
38	trans-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea	520,4	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona e isocianato de 2,4-dicloro-fenilo	520,5
39	trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea	520,4	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona e isocianato de 4-clorofenilo	520,5
40	trans-1-(4-etoxi-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea	486,03	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona e isocianato de 4-etoxifenilo	486,5
41	trans-1-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea	465,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona e isocianato de p-tolilo	466,1

Ejemplo 42**trans-1-(4-Cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1-metil-urea**

- 20 Se resuspendió trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (ejemplo 1, intermediario F) (0,05 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y se añadió (4-cloro-fenil)-metil-carbamato de 4-nitro-fenilo (preparado a partir de 4-cloro-N-metilaniolina y clorofenilo con trietilamina en agitación con diclorometano a temperatura ambiente) (0,034 g, 0,1 mmol), seguido de N,N-diisopropil etilamina (0,04 mL, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 75°C hasta que la TLC indicó el final de la reacción. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó mediante una cromatografía eluyendo con diclorometano/ metanol (de 1/0 a 9/1). Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar 0,02 g de un sólido blanco (0,04 mmol, 40%). MS (m/e): 501,2 (M+H⁺).

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H)+
42	trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1-metil-urea	500,1	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluorofenil)-metanona y (4-cloro-fenil) metilcarbamato de 4-nitro-fenilo	501,2

Ejemplo 42A1**(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico**

- 30 Se disolvió trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (ejemplo 1, intermediario F) (80 mg, 0,24 mmol) en 1,5 mL de diclorometano y se añadió N-etildisopropilamina (0,33 mL, 1,93 mmol). Se añadió cuidadosamente trifosgeno (79 mg, 0,27 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió indolina (32 mg, 0,27 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con solución sat. de NaHCO₃ y diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante una cromatografía rápida.

da en gel de sílice (diclorometano/ metanol, gradiente 100:0 -> 90:10). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanco (51 mg, 44%), MS: m/e = 478,2 (M+H⁺).

- De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 42A1 se han sintetizado otros derivados a partir de la respectiva trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona (ejemplo 1, intermediario F) y la amina correspondiente. Estos comprenden los ejemplos 42A2 a 42A7.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
42A2	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-trifluoro-metil-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico	545,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-pipe-ridin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y 6-(trifluorometil)-indolina	546,2
42A3	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1,3-dihidro-isoin-dol-2-carboxílico	477,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona e isoi-nolina	478,2
42A4	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	491,7	trans-{1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-pipe-ridin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-me-tanona y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	492,1
42A5	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-fenoxi-pirrolidin-1-carboxílico	521,7	trans {1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-pipe-ridin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y (RS)-3-fenoxipirro-lidina	522,2
42A6	(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1,1-dioxo-tiomor-folin-4-carboxílico	493,6	trans {1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y (1,1-dioxo-tiomorfo-lin-4-carboxílico	494,4
42A7	trans-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-1,1-dimetil-urea	403,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y dime-tilamina	404,4

Ejemplo 43

- 10 **N-{(trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida**

Intermediario K

trans-2-[terc-butoxicarbonilamino-(toluen-4-sulfonil)-metil]-ciclopropanecarboxilato de etilo

- 15 Se disolvió 2-formil-ciclopropanecarboxilato de etilo (isómero trans al 88-90%) (2,9 g, 20,4 mmol) en metanol y se añadieron 2,4 g (20,49 mmol) de terc-butilcarbamatato seguido de p-toluensulfonato sódico en agua (40 mL). Tras la agitación a temperatura ambiente se añadieron 5 mL (132,5 mmol) de ácido fórmico y la mezcla se agitó durante 70 minutos hasta que el producto precipitó. El sólido se filtró y se lavó con agua y heptano, y se secó bajo un elevado vacío para obtener 3,6 g. (rendimiento del 44,5%) del compuesto del título (sólo el isómero trans) como un sólido
- 20 blanco. MS (m/e): 384,5 (M+H⁺)

Intermediario L

trans-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclopropanecarboxilato de etilo

- 25 Se resuspendió borohidruro sódico (2,3 g, 58,55 mol) (150mL) y se añadieron 4 mL de agua. Se añadió trans-2-[terc-butoxicarbonilamino-(toluen-4-sulfonil)-metil]-ciclo-propanecarboxilato de etilo (13,3 g, 33,46 mmol) a porciones (porciones de 0,8 g) y se mantuvo la temperatura a 18-30°C. Tras 1,5 h se añadieron de nuevo agua (4 mL) y 0,4 g (10,15 mmol) de borohidruro sódico. La mezcla resultante se inactivó con cloruro amónico 2M (300 mL) y 100 mL de 1M K₂CO₃ y se continuó la agitación durante 0,5 h. La capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron hasta la sequedad al vacío y se purificaron mediante una cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/ AcOEt (9/1) para
- 30 obtener 7,5 g (rendimiento del 92,1%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS (m/e): 244,1 (M+H⁺)

Intermediario M

trans-(2-formil-ciclopropilmetil)-carbamatato de terc-butilo

- 35 A una solución de trans-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclopropanecarboxilato de etilo (0,320 g, 1,3 mmol), en tolueno (5 mL) a -78°C se añadió una solución 1,2 M de DIBAL-H (1,86 mL, 2,2 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó a -78°C hasta que tras 0,5 h la TLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió una solución saturada de tartrato sódico y se extrajo el agua tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se
- 40 utilizó sin purificación en el siguiente paso. MS (m/e): 200,3 (M+H⁺)

Intermediario N**{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoi)piperidina (0,300 g, 1,2 mmol), trans-(2-formil-ciclopropilmetil)-carbamato de terc-butilo (0,294 g, 1,2 mmol), en 1,2-dicloroetano (2 mL) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,470 g, 2,2 mmol) y la solución resultante se agitó durante 12 horas hasta que la TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y concentró hasta la sequedad, y se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ – CH₂Cl₂/ MeOH (1-9:1). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 0,288 g (0,74 mmol, rendimiento del 60%) de un sólido blanco. MS (m/e): 391,3 (M+H⁺).

[1-(trans-2-aminometil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético

Se disolvieron 0,288 g (0,74 mmol) de {trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-carbamato de terc-butilo en diclorometano (5 mL), se añadió ácido trifluoroacético a 0°C (0,757 mL, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió NaHCO₃ lentamente hasta pH 9 y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano y acetato de etilo. El solvente se evaporó para proporcionar 0,308 g (0,76 mmol, 100%) de un sólido blanco que se utilizó sin purificación en los siguientes pasos. MS (m/e): 291,2 (M+H⁺).

N-{(trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida

Se agitaron ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzoico (0,015 g, 0,074 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,024 g, 0,074 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,04 mL, 0,224 mmol) en 0,3 mL de DMF durante 0,5 h a temperatura ambiente y se añadió [1-(trans-2-aminometil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético (0,030 g, 0,074 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante una cromatografía utilizando diclorometano y metanol (9:1). Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar 0,02 g de un sólido marrón claro (0,04 mmol, 56,6%). MS (m/e): 477,0 (M+H⁺).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 43 se sintetizaron otros derivados amida a partir [1-(trans-2-aminometil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona (sal del ácido trifluoroacético) y los respectivos ácidos comercialmente disponibles. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado a partir de acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones del producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden los ejemplos del 43 al 45.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
43	N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida	476,5	[1-(trans-2-amino-metil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) benzoico	477,0
44	2-(4-cloro-fenil)-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-isobutiramida	471,02	[1-(trans-2-amino-metil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido 4-cloro-alfa,alfa-dimetilfenil-acético	471,3
45	4-cloro-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-benzamida	428,9	[1-(trans-2-aminometil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido 4-clorobenzoico	429,5

Ejemplo 46**1-(4-cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-urea**

El compuesto del título se sintetizó a partir de [1-(trans-2-aminometil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético, e isocianato de 4-clorofenilo en acetonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 21. MS (m/e): 444,0 (M+H⁺)

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
46	1-(4-Cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-urea	443,95	[1-(trans-2-amino-metil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético e isocianato de 4-clorofenilo	444,0

Ejemplo 47**2-(4-cloro-fenil)-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-isobutiramida**Intermediario Ptrans-2-hidroximetil-ciclobutancarboxilato de metilo

- 5 Se disolvió trans-ciclobutan-1,2-carboxilato de dimetilo (24,6 g, 142,9 mmol) en 310 mL de metanol y se añadió borohidruro sódico (12,7 g, 322 mmol) en 5 porciones cada 40 minutos manteniendo la temperatura a 0°C. Tras la última adición, la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron cloruro amónico acuoso 2M (500 mL) y ácido sulfúrico 2M (76 mL) hasta pH 7. La fase acuosa se extrajo 3 veces con 150 mL de diclorometano y las capas orgánicas
- 10 se purificaron con una cromatografía en columna utilizando una mezcla de diclorometano y TBME (4 +1) para obtener 15,3 g del compuesto del título (106 mmol, rendimiento del 74%) como un líquido incoloro. MS (m/e): 167,2 (M+Na⁺)

Intermediario Qtrans-2-formil-ciclobutancarboxilato de metilo

- 15 A -78°C, se disolvió cloruro de oxalilo (9,2 mL, 106,5 mmol) en diclorometano (250 mL) y se añadió dimetilsulfóxido (15,5 mL, 218 mmol) en 20 mL de diclorometano. Tras 15 minutos de agitación a -78°C, se añadió trans-2-hidroximetil-ciclobutancarboxilato de metilo (14 g, 95,17 mmol) en 78 mL de diclorometano, 10 minutos después se añadió trietilamina (67 mL, 479 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a -78°C. Se añadieron 150 mL de diclorometano y 200 mL de agua, y la fase acuosa se extrajo con 200 mL de diclorometano y las fases orgánicas combinadas
- 20 se purificaron mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando n-heptano/ AcOEt (4+1) para proporcionar 11,1 g (78 mmol, rendimiento del 82%) del compuesto del título como un líquido incoloro. MS (m/e): 165,2 (M+Na⁺)

25 Intermediario Rtrans-2-[terc-butoxicarbonilamino-(toluen-4-sulfonil)-metil]-ciclobutancarboxilato de metilo

- De acuerdo con la síntesis de trans-2-[terc-butoxi-carbonilamino-(toluen-4-sulfonil)-metil]-ciclopropan-carboxilato de etilo (intermediario K, ejemplo 43), el compuesto del título se preparó a partir de trans-2-formil-ciclo-butancarboxilato de metilo, (11,1 g, 73,4 mmol), terc-butilcarbamatato (12,4 g, 105,8 mmol), p-toluensulfonato sódico en agua (19,1 g, 104,6 mmol) y ácido fórmico (24 mL, 636,1 mol) y se obtuvieron 29,17 g (73,4 mmol, rendimiento del 84,3%). MS (m/e): 384,5 (M+H⁺)
- 30

Intermediario Strans-(2-hidroximetil-ciclobutilmetil)-carbamatato de terc-butilo35 Paso 1trans-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclobutan-carboxilato de metilo

- De acuerdo con la síntesis de trans-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclopropan-carboxilato de etilo (intermediario L, ejemplo 43), el compuesto del título se preparó a partir de trans-2-[terc-butoxicarbonilamino-(toluen-4-sulfonil)-metil]-ciclobutancarboxilato de metilo (17,7 g, 44,53 mmol), borohidruro sódico (3,3 g, 83,74 mmol) y se obtuvieron 8,2 g (33,7 mmol, rendimiento del 73,4%). MS (m/e): 244,0 (M+H⁺).
- 40

Paso 2trans-(2-hidroximetil-ciclobutilmetil)-carbamatato de terc-butilo

- A una solución de trans-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclobutancarboxilato de metilo (4,1 g, 16,8 mmol) en metanol (20 mL) a 0°C, se añadió a porciones borohidruro sódico (1,3 g, 33,6 mmol). La mezcla se agitó 4 h hasta que la TLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió una solución saturada de cloruro amónico, se eliminó el metanol al vacío y el agua se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, evaporaron y purificaron mediante una cromatografía en columna con gel de sílice utilizando n-heptano-EtOAc (1:1). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 2,8 g (16,8 mmol, rendimiento del 80%) del compuesto del título como un sólido blanco. MS (m/e): 216,3 (M+H⁺)
- 50

Intermediario Tmetanosulfonato de trans-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclobutilmetilo

- 55 Se disolvió a 0°C trans-(2-hidroximetil-ciclo-butilmetil)-carbamatato de terc-butilo (1 g, 4,6 mmol), en 10 mL de diclorometano y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,585 g, 4,6 mmol) seguido de N,N-diiso-propiletilamina (1,19 mL, 7 mmol). La mezcla se agitó 1 h a 0°C, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, la fase acuosa se extrajo con 200 mL de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se purificaron mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando n-heptano/ AcOEt (1/1) para proporcionar 1,27 g (4,4 mmol, rendimiento del 945%) del compuesto del título como un líquido amarillo claro. MS (m/e): 294,2 (M+H⁺).
- 60

Intermediario Ntrans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-carbamatato de terc-butilo

- Una mezcla de 4-(4-fluorobenzoil)piperidina (0,500 g, 2,0 mmol), metanosulfonato de trans-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclobutilmetilo (0,662 g, 2,2 mmol), y trietilamina (0,71 mL, 5 mol) en acetonitrilo (4 mL) se agitó durante 12 h a 80°C. La mezcla se concentró hasta la sequedad, se extrajo con 10 mL de diclorometano y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano-metanol (9:1). Las fracciones del
- 65

producto se concentraron para proporcionar 0,759 g (1,9 mmol, rendimiento del 91,5%) de un sólido marrón claro. MS (m/e): 405,5 (M+H⁺).

[1-(trans-2-aminometil-ciclobutilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético

- 5 De acuerdo con la síntesis de [1-(trans-2-aminometil-ciclopropilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético (del ejemplo 43), se preparó el compuesto del título a partir de trans-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil]-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético. MS (m/e): 291,2 (M+H⁺).

Ejemplo 47

- 10 **N-{(trans-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida**

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de N-{(trans-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida (ejemplo 43), el compuesto del título se preparó a partir de [1-(trans-2-aminometil-ciclobutilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético, y ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico. (m/e): 491,2(M+H⁺).

Se sintetizaron otros derivados amida a partir de [1-(trans-2-aminometil-ciclobutilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetra-metiluronio, N-etildisopropilamina y los ácidos respectivos comercialmente disponibles que se muestran en la tabla C. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado con acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones del producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden el ejemplo 47 y ejemplo 48.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM en-cont.(M+H) ⁺
47	N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil]-3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzamida	490,5	[1-(trans-2-amino-metil-ciclobutilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido 3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico	491,2
48	2-(4-cloro-fenil)-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil]-isobuti-ramida	485,04	[1-(trans-2-amino-metil-ciclobutilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido 4-cloro-alfa,alfa-dimetil-fenil acético	485,4

Ejemplo 49

1-(4-cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-urea

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(trans-2-aminometil-ciclobutilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético, e isocianato de 4-clorofenilo en acetonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 38. MS (m/e): 458,1 (M+H⁺)

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM en-cont. (M+H) ⁺
49	1-(4-cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-urea	457,9	1-(trans-2-amino-metil-ciclobutilmetil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético e isocianato de 4-clorofenilo	458,1

Ejemplo 50

N-trans-4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida

Intermediario AA

4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se resuspendió clorhidrato de 4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidina (1,5 g, 6,16 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadieron trietilamina (0,940 mL, 6,8 mmol), dimetilaminopiridina (0,150 g, 1,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,6 g, 7,4 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó, se añadió HCl acuoso 1 M (20 mL), el agua se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando n-heptano-EtOAc (1:1). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 1,87 g (6,08 mmol, rendimiento del 99%) de un sólido blanco. MS (m/e): 307,3 (M+H⁺).

Intermediario AB

4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió 4-(4-fluoro-benzoyl)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 0,5 mL de DMF a una solución a 0°C que contenía 0,5 mL de tBuOH, (0,109 mg, 0,651 mmol) tBuOK y 2 mL de DMF. Tras 20 min. de agitación a 0°C, se

añadió N-fluorobencensulfonimida (0,246 g, 0,781 mmol) a porciones. La reacción se agitó a 0°C durante 45 min. y se añadieron tBuOK (0,55 g, 0,33 mmol) a 0°C y 10 min. después N-fluorobencensulfonimida (0,123 g, 0,390 mmol). Cada 0,5 h se repitieron dos adiciones más de tBuOK (0,55 g, 0,33 mmol) y N-fluorobencensulfonimida (0,123 g, 0,390 mmol). Tras 1 h desde la última adición la reacción se detuvo con 4 mL de agua y el DMF se eliminó al vacío. El agua se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se purificaron mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando n-heptano-EtOAc (3:1). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 0,122 g (0,375 mmol, rendimiento del 58%) de un aceite amarillo. MS (m/e): 326,1 (M+H⁺).

Intermediario D

4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidina

Se disolvió 4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,122 g, 0,375 mmol) en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (0,258 mL, 3,37 mmol) a 0°C. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso hasta pH 9, y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano y acetato de etilo. El solvente se evaporó para proporcionar (0. mmol, 100%) de un sólido blanco que se utilizó sin purificación en los siguientes pasos. MS (m/e): 226,1 (M+H⁺).

Intermediario E

trans-4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidina y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (intermediario E, ejemplo 1) en 1,2-dicloroetano utilizando triacetoxiborohidruro. MS (m/e): 451,1 (M+H⁺).

Intermediario F

trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir de trans-4-(4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético (intermediario F, ejemplo 1). MS (m/e): 351,3 (M+H⁺).

N-trans-(4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida (ejemplo 1) el compuesto del título se sintetizó a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, N-etildisopropilamina y ácido 3-metoxi-propiónico. MS (m/e): 437,0 (M+H⁺).

Otros derivados amida se sintetizaron a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, N-etildisopropilamina y los respectivos ácidos comercialmente disponibles que se muestran en la tabla D. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden del ejemplo 50 al ejemplo 53.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
50	N-trans-(4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-metoxi-propionamida	436,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido 3-metoxi-propiónico	437,0
51	4-etoxi-N-trans (4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	498,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido 4-etoxibenzoico	499,0
52	trans-(4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico	448,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico	449,0
53	N-trans (4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-acetamida	392,4	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido acético	393,2

Ejemplo 54**1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea**

El compuesto del título se sintetizó a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido tri-fluoroacético, e isocianato de 4-clorofenilo en acetonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 38. MS (m/e): 504,3 (M⁺).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 54, se sintetizaron otros derivados urea a partir de {1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético, y los respectivos isocianatos comercialmente disponibles. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas ureas que comprenden el ejemplo 54 y el ejemplo 55.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
54	1-(4-cloro-fenil)-3-trans (4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea	504,0	{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético e isocianato de 4-clorofenilo	504,3
55	1-(4-etoxi-fenil)-3-trans (4-{2-[4-fluoro-4-(4-fluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea	513,6	{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-fluoro-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético e isocianato de 4-etoxifenilo	514,5

Ejemplo 56**(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico****Intermediario W****(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona**

Se resuspendió clorhidrato de 4-(4-fluorobenzoil) piperidina (3 g, 12,3 mmol) en acetonitrilo (60 mL) y se añadieron trietilamina (4,29 mL, 31 mmol), bromuro de bencilo (1,61 mL, 14 mmol) y yoduro sódico (2,8 g, 18 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche y tras su enfriamiento la mezcla se filtró, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con 100 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron, concentraron y purificaron mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (95/0,5) para proporcionar 3,6 g (12 mmol, rendimiento del 99%) del compuesto del título como un sólido marrón. MS (m/e): 298,4 (M+H⁺).

Intermediario X**(1-bencil-4-bromo-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona**

Se disolvió (1-bencil-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona (2 g, 6,73 mmol) en 500 mL de cloroformo, se añadió bromo (2,14 g, 13,4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h y se dejó en agitación durante toda la noche. Cuando se enfrió la mezcla se filtró para obtener 1,4 g del compuesto del título como un sólido blanco (3,83 mol, 3,8 mmol). MS (m/e): 376,1 (M⁺).

Intermediario Y**6-bencil-2-(4-fluoro-fenil)-2-metoxi-1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octano**

Se disolvió (1-bencil-4-bromo-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona (1 g, 2,66 mmol) en metanol (11 mL), se añadió sodio (0,300 g, 13,04 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se añadió agua, el metanol se concentró al vacío y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y concentraron para proporcionar 0,644 g (2 mmol, rendimiento del 75%) del compuesto del título como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación en el siguiente paso. MS (m/e): 328,4 (M+H⁺).

Intermediario Z**(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona**

Se disolvió 6-bencil-2-(4-fluoro-fenil)-2-metoxi-1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octano (0,600 g, 1,83 mmol) en éter (6 mL), se añadieron 0,6 mL de HCl acuoso (al 37%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 0,5 h la reacción se había completado, se añadió agua y el producto precipitó. La mezcla se filtró y el sólido se recrystalizó con etanol/ éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,550 g, 1,76 mmol, 96%). MS (m/e): 314,0 (M+H⁺).

Intermediario D**(4-fluoro-fenil)-(4-hidroxi-piperidin-4-il)-metanona**

(0,550 g, 1,76 mmol) de (1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona se hidrogenaron en 4 mL de acetato de etilo y 2 mL de metanol utilizando 0,065 g (0,61 mmol) de paladio sobre carbón para proporcionar 0,392 g del compuesto del título (1,76 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido blanquecino tras la filtración del catalizador y la eliminación del solvente al vacío. MS (m/e): 314,0 (M+H⁺).

Intermediario E(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ((4-fluoro-fenil)-(4-hidroxi-piperidin-4-il)-metanona y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de (4-{2-trans-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (intermediario E, ejemplo 1) en 1,2-dicloroetano utilizando triacetoxiborohidruro. MS (m/e): 451,1 (M+H⁺).

Intermediario Ftrans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-hidroxi-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir de (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético (intermediario F, ejemplo 1). MS (m/e): 351,3 (M+H⁺).

trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de N-trans-cloro-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida (ejemplo 1) el compuesto del título se sintetizó a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-hidroxi-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido quinolin-4-carboxílico utilizando tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N-etildisopropilamina en DMF. MS (m/e): 504,2 (M+H⁺).

Otros derivados amida se sintetizaron a partir de {1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-hidroxi-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y los respectivos ácidos comercialmente disponibles. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden el ejemplo 56 y el ejemplo 57.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
56	trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	503,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-hidroxi-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoro-acético y ácido quinolin-4-carboxílico	504,2
57	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida	534,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-hidroxi-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	535,2

Ejemplo 57A1trans N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamidaIntermediario D(4-fluoro-fenil)-(4-metil-piperidin-4-il)-metanonaPaso 1

Se mezclaron ácido N-boc-4-metil-4-piperidin-carboxílico (4 g, 16 mol), ácido 4-fluorobencenborónico (2,7 g, 20 mol), anhídrido piválico (4,6 g, 25 mmol), Pd(OAc)₂ (0,111 g, 0,4 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (0,319 g, 0,1 mol) y (0,7 mL, 41 mmol) de agua en 20 mL de tetrahidrofuran, y la mezcla se calentó a 60°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando n-heptano-EtOAc (4:1) para proporcionar 0,216 g (5%) del compuesto del título. MS (m/e): 322,0 (M+H⁺).

(4-fluoro-fenil)-(4-metil-piperidin-4-il)-metanona; compuesto con ácido trifluoroacético

El compuesto del título se sintetizó a partir de (4-fluoro-fenil)-(4-metil-piperidin-4-il)-metanona (0,215 g, 0,6 mmol) y ácido trifluoroacético (1,4 mL, 6 mmol) en 5 mL de diclorometano para proporcionar 0,328 g de un sólido amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS (m/e): 222,3 (M+H⁺).

Paso 2(4-fluoro-fenil)-(4-metil-piperidin-4-il)-metanonaIntermediario Etrans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (intermediario E, ejemplo 1), el compuesto del título se sintetizó a partir de (4-fluoro-fenil)-(4-metil-piperidin-4-il)-metanona y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo. MS (m/e): 447,4 (M+H⁺).

Intermediario F**{1-trans-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-metil-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona**

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de {1-trans-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (intermediario F, ejemplo 1), el compuesto del título se sintetizó a partir de trans (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbama-to de terc-butilo y ácido trifluoroacético. MS (m/e): 347,4 (M+H⁺).

trans-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 36 el compuesto del título se sintetizó a partir de {1-trans-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-4-metil-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona y el correspondiente cloruro de acetilo. MS (m/e): 389,4 (M+H⁺).

Ejemplo 58**N-trans-(4-{2-[4-(2,4-Difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida****Intermediario E****trans-(4-{2-[4-(2,4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (intermediario E, ejemplo 1), el compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(2,4-fluorobenzil)piperidina y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo. MS (m/e): 451,5 (M+H⁺).

Intermediario F**{1-trans-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona; compuesto con ácido trifluoroacético**

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de {1-trans-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (intermediario F, ejemplo 1), el compuesto del título se sintetizó a partir de trans-(4-{2-[4-(2,4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético. MS (m/e): 351,5 (M+H⁺).

N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de {4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida (ejemplo 1) el compuesto del título se sintetizó a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona (ejemplo 58, intermediario F) y ácido 3-metoxi-propiónico utilizando tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N-etildiiso-propilamina en DMF. MS (m/e): 437,0 (M+H⁺).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 58 se han sintetizado otros derivados a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona (ejemplo 58, intermediario F) y el ácido correspondiente. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden del ejemplo 58 al ejemplo 63A18.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
58	N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	436,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metoxi-propiónico	437,0
59	N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-etoxi-benzamida	498,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido 4-etoxi-benzoico	499,2
60	N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-benzamida	536,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	537,3
61	trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetra-hidrofuran-3-carboxílico	448,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido tetrahi-dro-furan-3-carboxílico	449,0
62	N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	392,4	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido acético	393,4
63	trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetra-hidro-piran-4-carboxílico	462,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido tetrahi-dro-piran-4-carboxílico	463,4

63A1	N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida	406,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido propiónico	407,3
63A2	4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	406,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido propiónico y ácido 4-cloro benzoico	407,3
63A3	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	418,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona, ácido propiónico y ácido ciclopropan-carboxílico	419,4
63A4	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutancarboxílico	432,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido propiónico y ácido ciclobutan-carboxílico	433,3
63A5	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico	538,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido propiónico y ácido 5-metano-sulfonil-tiofen-2-carboxílico	538,5
63A6 63A7 63A8	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico	510,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido propiónico y ácido croman-3-carboxílico (nota: la separación qui-ral proporciona ambos enantiómeros)	511,5
63A9	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico	530,7	{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido bifenil-4-carboxílico	530,9
63A10	N-trans-(4-{2-[4-(2,4-Difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida	540,6	ácido trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona 2-morfolinonicotínico	541,0
63A11	N-trans-(4-{2-[4-(2,4-Difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida	473,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metil-5-isoxazolacético	474,6
63A12	trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-tri-fluorometilciclohexancarboxílico	528,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y 4-trifluorometil-ciclohexancarboxílico	529,2
63A13	N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	539,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido 4-morfolino benzoico	540,3
63A14	N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida	408,4	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido 2-hidroxi-acético	409,4
63A15	(R)-N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida	436,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y 2-metoxi-propionamida	437,4
63A16	2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	498,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido 2-benciloxi-acético	499,3
63A17	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico	448,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido (S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico	449,4

63A18	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-tetrahydrofuran-3-carboxílico	448,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido (R)-tetrahi-drofuran-3-carboxílico	449,3
-------	--	-------	---	-------

Ejemplo 64**trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea**

El compuesto del título se sintetizó a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona (ejemplo 58, intermediario F) e isocianato de 4-clorofenilo en acetonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 38. MS (m/e): 504,3 (M+H⁺).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 64, se sintetizaron otros derivados urea a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona (ejemplo 58, intermediario F) y los respectivos isocianatos comercialmente disponibles. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas ureas que comprenden el ejemplo 64 y el Ejemplo 65.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
64	1-(4-cloro-fenil)-3-trans (4-{2-[4-(2,4-difluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea	504,02	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona e isocianato de 4-clorofenilo	504,3
65	1-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]trans-etil}-ciclohexil)-3-(4-etoxi-fenil)-urea	513,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona e isocianato de 4-etoxifenilo	514,5

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 42A1 se han sintetizado otros derivados a partir de la respectiva trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona (ejemplo 58, intermediario F) y la amina correspondiente. Estos comprenden los ejemplos de 65A1 a 65A4.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
65A1	trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-carboxílico	538,7	clorhidrato de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y 1-fenilpiperazina	539,0
65A2	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico	495,6	clorhidrato de {1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona e indolina	496,2
65A4	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido morfo-lin-4-carboxílico	463,6	clorhidrato de {1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y morfolina	464,2
65A4	(4-{2-[4-(2,4-difluoro-ben-zoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pirro-lidin-1-carboxílico	447,6	clorhidrato de {1-[2-(4-amino-ciclo-hexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y pirrolidina	448,3

Ejemplo 65A5**trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 1 a partir de trans {1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y ácido quinolin-4-carboxílico para proporcionar un sólido blanco. (m/e): 506,3 (M+H⁺).

Otros derivados amida se sintetizaron a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluoro-fenil)-metanona y los ácidos respectivos. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden del ejemplo 65A5 al ejemplo 65A17.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H)+
65A5	trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	505,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido quinolin-4-carboxílico	506,3
65A6	trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico	448,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico	449,4
65A7	(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico	418,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido ciclopropan-carboxílico	419,3
65A8	(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfo-nil-tiofen-2-carboxílico	538,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido 5-metanosulfo-nil-tiofen-2-carboxílico	539,5
65A9	N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida	420,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido butírico	421,1
65A10	(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropan-carboxílico	454,3	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido 2,2-difluoro-ciclopropan-carboxílico	455,3
65A11	(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico	462,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico	463,4
65A12	2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	432,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y 2-ciclopropil acetamida	433,2
65A13	(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico	510,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido croman-3-carboxílico	511,5
65A14	4-ciano-N-trans (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	479,5	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido 4-ciano benzoico	480,5
65A15	N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida	519,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido 4-pirrol benzoico	520,2
65A16	N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida	519,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido 4-pirrol benzoico	520,2
65A17	N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoyl)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	539,6	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2,4-difluorofenil)-metanona y ácido 4-morfolin-benzoico	540,5

Ejemplo 65A18

2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamidaPaso 11-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etanona

- 5 Se disolvió 2-cloro-4-fluoro-1-yodobenzol (5 g, 19 mmol) en THF (3 mL), se añadió gota a gota cloruro de isopropil-magnesio - cloruro de litio a -10°C (2 M en THF) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió cloruro de 1-acetil-isonipecotilo a -10°C (3,3 g, 18 mmol) disuelto en THF (2 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a -10°C y 4 h a 0°C. Se añadió agua y la reacción se extrajo con diclorometano. La cromatografía con heptano/ EtOAc (2:1) dio lugar al compuesto deseado como un líquido claro anaranjado (1,8 g, rendimiento del 33%). (m/e): 284,3 (M+H⁺).

Paso 2(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piperidin-4-il-metanona; clorhidrato

- 15 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etanona (1,8 g, 6,5 mmol) se disolvió en HCl 6 N (17 mL) y se añadieron 17 mL de agua. La mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Se añadió dietiléter (20 mL) y la reacción se extrajo. La fase orgánica se descartó, se añadió al agua una solución acuosa (al 10%) de hidróxido sódico hasta pH 11 y se extrajo con diclorometano. La eliminación del solvente resultó en 1,1 g, 5 mmol del compuesto del título (rendimiento del 66%). (m/e): 242,3 (M+H⁺).

Intermediario E y Ftrans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo los pasos ya descritos en el ejemplo 1 a partir de (2-cloro-4-fluoro-fenil)-piperidin-4-il-metanona y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo tras la eliminación del grupo protector Boc mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético. (m/e): 367,4 (M+H⁺).

2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, N-etildisopropilamina y ácido 2-benciloxiacético en DMF. (m/e): 515,3 (M+H⁺).

30 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 65A18 se han sintetizado otros derivados a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y el ácido correspondiente. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden del ejemplo 65A18 al ejemplo 65A28.

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
65A18	2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	515,1	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-benciloxiacético	515,3
65A19	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	556,1	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-morfolinbenzoico	556,1
65A20	trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico	465,1	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico	465,3
65A21	trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	434,9	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido ciclopropanocarboxílico	435,4
65A22	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida	437,0	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido butírico	437,4
65A23	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciclo-propil-acetamida	449,0	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 2-ciclopropil-acético	449,4
65A24	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propio-namida	437,0	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido propiónico	437,4

65A25	(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetra-hidro-piran-4-carboxílico	479,04	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	479,3
65A26	(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico	555,1	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico	555,3
65A27	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	453,0	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 3-metoxipropiónico	453,2
65A28	4-cloro-N-trans (4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	505,1	trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y ácido 4-clorobenzoico	505,4

Ejemplo 65A29**N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

Se preparó como se describe en el ejemplo 36 a partir de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona y cloruro de acetilo. MS (m/e): 409,4 (M+H⁺)

Ejemplo 66**4-etoxi-N-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-benzamida****Intermediario AC****{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-carbamato de terc-butilo**

Se resuspendió clorhidrato de 4-(4-fluorobenzoil)-piperidina (0,5 g, 2,01 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se añadió bromuro de 4-(Boc-amino)butilo (0,569 g, 2,01 mmol) y yoduro sódico (0,461 g, 3,02 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con 30 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron, concentraron y purificaron mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano/ metanol (95/ 0,5) para proporcionar 0,830 g (2,1 mmol, rendimiento del 100%) del compuesto del título como un sólido marrón. MS (m/e): 379,2 (M+H⁺).

Intermediario AD**[1-(4-amino-butil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético**

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (intermediario F), el compuesto del título se sintetizó a partir de {4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético. MS (m/e): 279,2 (M+H⁺).

4-etoxi-N-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-benzamida

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida (ejemplo 1), el compuesto del título se sintetizó a partir de trans-[1-(4-amino-butil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido 4-etoxibenzoico utilizando tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N-etildisopropilamina en DMF. MS (m/e): 427,3 (M+H⁺).

Mediante el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 66, se sintetizaron otros derivados amida a partir de [1-(4-amino-butil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y los respectivos ácidos comercialmente disponibles. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden el ejemplo 66 y el ejemplo 68.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
66	4-etoxi-N-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-benzamida	426,5	[1-(4-amino-butil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido 4-etoxi-benzoico	427,3
67	N-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzamida	464,5	[1-(4-amino-butil)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	465,1

68	{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico	376,4	[1-(4-amino-butyl)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico	377,2
----	--	-------	---	-------

Ejemplo 69**1-(4-cloro-fenil)-3-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-urea**

El compuesto del título se sintetizó a partir de trans-[1-(4-amino-butyl)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético e isocianato de 4-clorofenilo en acetonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 38. MS (m/e): 432,05 (M⁺).

Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 59, se sintetizaron otras ureas utilizando los respectivos isocianatos comercialmente disponibles. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas ureas.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
69	1-(4-cloro-fenil)-3-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-urea	431,9	[1-(4-amino-butyl)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético e isocianato de 4-clorofenilo	432,5
70	1-(4-etoxi-fenil)-3-{4-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-butil}-urea	491,5	[1-(4-amino-butyl)-piperidin-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona; sal del ácido tri-fluoroacético e isocianato de 4-4-etoxifenilo	492,4

Ejemplo 71**trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico**Intermediario E**trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (intermediario E, ejemplo 1), el compuesto del título se sintetizó a partir de 4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)]piperidina y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo. MS (m/e): 450,1 (M+H⁺).

Intermediario F**trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético**

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de {1-trans-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona, sal del ácido trifluoroacético (intermediario F, ejemplo 1), el compuesto del título se sintetizó a partir de trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético. MS (m/e): 349,5 (M+H⁺).

trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de {4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida (ejemplo 1) el compuesto del título se sintetizó a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido quinolin-4-carboxílico utilizando tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N-etildioiso-propilamina en DMF. MS (m/e): 504,4 (M+H⁺).

Otros derivados amida se sintetizaron a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y los ácidos respectivos comercialmente disponibles. La purificación se realizó mediante un HPLC preparativo de fase reversa en columna eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo/ agua (Et₃N al 0,05%). La evaporación de las fracciones de producto proporcionó las respectivas amidas que comprenden del ejemplo 71 al ejemplo 72.

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
71	trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico	504,07	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido quinolin-4-carboxílico	504,4
72	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	390,9	trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-fenil)-metanona; sal del ácido trifluoroacético y ácido acético	391,3

Ejemplo 73**N-trans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida**Paso 11-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etanona

- 5 Se disolvió cloruro de 1-acetilisonipecotilo (8 g, 42 mmol) en diclorobenceno y se añadió cloruro de aluminio (11,2 g, 894 mmol) a porciones. La mezcla se sometió a reflujo a 90°C durante 4 h tras la finalización de la reacción. Se añadió hielo/ agua a la mezcla que se extrajo con diclorometano. Tras la cromatografía de heptano a EtOAc se obtuvo el producto como un aceite amarillo (6,3 g, 50%). MS (m/e): 300,2 (M+H⁺)

10 Paso 2(2,4-dicloro-fenil)-piperidin-4-il-metanona

La eliminación del grupo protector acetilo se realizó mediante un reflujo sobre HCl 6 N como se ha descrito en el ejemplo 65A18. MS (m/e): 258,0 (M+H⁺)

15 Intermediario Etrans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de (2,4-dicloro-fenil)-piperidin-4-il-metanona y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo. (m/e): 483,4 (M+H⁺)

20 Intermediario Ftrans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de trans (4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético (m/e): 383,3 (M+H⁺).

25 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona y ácido 4-morfolinobenzoico utilizando tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N-etildiiso-propilamina en DMF. (m/e): 572,3 (M+H⁺)

30 Ejemplo 74**N-trans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

Se preparó como se describe en el ejemplo 36 a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona y cloruro de acetilo. MS (m/e): 425,3 (M+H⁺)

35 Ejemplo 75**N-trans-(4-{2-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**1-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etanona

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la descripción del ejemplo 65A18 a partir de 2,5-dicloro-1-yodobenzol, cloruro de isopropilmagnesio- cloruro de litio (2 M en THF) y cloruro de 1-acetil-isonipecotilo. (m/e): 301,1 (M+H⁺).

(2,5-dicloro-fenil)-piperidin-4-il-metanona

La eliminación del grupo protector acetilo se realizó sometiendo a reflujo sobre HCl 6 N como se describe en el ejemplo 65A18. MS (m/e): 258,1 (M+H⁺)

45

Intermediario Etrans-(4-{2-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de (2,5-dicloro-fenil)-piperidin-4-il-metanona y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (m/e): 483,5 (M+H⁺)

50

Intermediario Ftrans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2,5-dicloro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de trans (4-{2-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético (m/e): 383,0 (M+H⁺).

55

N-trans-(4-{2-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Se preparó como se describe en el ejemplo 36 a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2,4-dicloro-fenil)-metanona y cloruro de acetilo. MS (m/e): 425,3 (M+H⁺).

60 Ejemplo 76N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Se preparó como se describe en el ejemplo 36 a partir de trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(4-fluoro-2-metil-fenil)-metanona (preparado como la trans-[1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il]-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-metanona que se describe en el ejemplo 65A18 y cloruro de acetilo. MS (m/e): 389,1 (M+H⁺).

65

Procedimiento general A.1 de aminación reductiva

Una mezcla de clorhidrato de amina (1,0 eq.) y aldehído (1,1 eq.) en 1,2-dicloroetano (ca. 0,2 M) se agitó toda la

noche a temperatura ambiente. Se añadió Na(AcO)₃BH (1,5 eq.) y la reacción se monitorizó mediante TLC y MS. Tras la finalización, se añadió sol. ac. sat. de NHCO₃ y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Después del secado (Na₂SO₄ o MgSO₄), el solvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía rápida.

5 Procedimiento general A.2 de aminación reductiva

Una mezcla de clorhidrato de amina (1,0 eq.), aldehído (1,1 eq.) y AcOH (2,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (ca. 0,2 M) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió Na(AcO)₃BH (1,5 eq.) y la reacción se monitorizó mediante TLC y MS. Tras la finalización, se añadió sol. ac. sat. de NHCO₃ y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Después del secado (Na₂SO₄ o MgSO₄), el solvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía rápida.

10 Procedimiento general B.1 de escisión del Boc

Una mezcla de amina protegida con Boc (1,0 eq.), MeOH (10 eq.) y HCl 4,6 M en EtOAc (15 eq.) se agitó hasta que no se detectó más material de partida mediante TLC y MS. El producto sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo HV.

15 Procedimiento general B.2 de escisión del Boc

A una solución de amina protegida con Boc (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (ca. 0,2 M) se añadió una solución saturada de HCl en Et₂O (1/2 del volumen de CH₂Cl₂). La mezcla se agitó hasta que no se detectó más material de partida mediante TLC y MS. El producto se precipitó mediante la adición de Et₂O, se recogió por filtración, se lavó con más Et₂O y se secó bajo HV.

20 Procedimiento general C de formación de amidas

A una solución agitada en N₂ de ácido (1,1 eq.) en DMF (ca. 0,1 M) se añadió TBTU (1,1 eq.) y Et₃N (3,1 eq.). Tras agitar 1 h a temperatura ambiente se añadió el clorhidrato de amina (1,0 eq.). La agitación se mantuvo y la reacción se monitorizó mediante TLC y MS. Tras la finalización, se añadió sol. ac. sat. de NHCO₃ y el producto se extrajo con 3 porciones de EtOAc. Después del secado (Na₂SO₄ o MgSO₄), se evaporó el solvente y el producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida.

30 Procedimiento general D

Una solución 1,6 M de *n*-BuLi (1,1 eq.) en Hex se añadió gota a gota en una atmósfera inerte a una solución del tiofeno (1,1 eq.) en THF (0,1 M) a -78°C. Tras agitar 2 h a -78°C se añadió 4-formil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 eq.) disuelto en una pequeña cantidad de THF. La agitación a -78°C se mantuvo 2,5 h, entonces se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, se vertió sobre EtOAc y se lavó con sol. ac. sat. de NaHCO₃. Las capas acuosas se extrajeron con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ o MgSO₄), el solvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía rápida.

35 Procedimiento general E.1 para la oxidación con MnO₂ de alcoholes a cetonas

Se añadió MnO₂ (20 eq.) a una solución de alcohol (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,1 M). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 30°C. La filtración con Dicalite y la evaporación del solvente resultaron en el producto crudo que se purificó mediante cromatografía rápida.

40 Procedimiento general E.2 para la oxidación con TPAP de alcoholes a cetonas

Se disolvió el alcohol (1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,25 M), se añadieron tamices moleculares en polvo de 4Å (500 mg/mmol) y NMO, seguido de perrutenato de tetrapropilamonio (0,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó mediante TLC. Tras la finalización, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, luego se lavó con solución ac. 1 M de Na₂SO₃, salmuera y finalmente una solución ac. 1 M de CuSO₄. El secado (Na₂SO₄ o MgSO₄) y la evaporación del solvente resultaron en el producto crudo que se purificó mediante cromatografía rápida.

45 Ejemplo 77

50 *N*-{*trans*-4-[2-(4-benzoyl-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida

Paso 1

{*trans*-4-[2-(4-benzoyl-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de *tert*-butilo

A partir de clorhidrato de 4-benzoylpiperidina (200 mg) y [*trans*-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de *tert*-butilo (intermediario C, 235 mg) mediante el procedimiento A.2. Rendimiento: 181 mg (49%). Sólido blanquecino. MS (*m/z*): 415,3 ([M+H]⁺).

Paso 2

diclorhidrato de {1-[2-(*trans*-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-fenil-metanona

A partir de {*trans*-4-[2-(4-benzoyl-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de *tert*-butilo (172 mg) mediante el procedimiento B.1. Rendimiento: 148 mg (92%). Sólido blanco. MS (*m/z*): 315,1 ([M+H]⁺).

Paso 3

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

A partir de diclorhidrato de {1-[2-(*trans*-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-fenil-metanona (138 mg) y ácido acético (23 mg) mediante el procedimiento C. Rendimiento: 85 mg (66%). Sólido blanco. 357,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 78**N-(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida****Paso 1***(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo*

- 5 A partir de clorhidrato de (4-clorofenil)(4-piperidil)-metanona (100 mg) y [*trans-4-(2-oxo-etil)-ciclo-hexil*]-carbamato de terc-butilo (intermediario C, 102 mg) mediante el procedimiento A.1. Rendimiento: 128 mg (74%). Sólido amarillo claro. MS (*m/z*): 449,3 ([M+H]⁺).

Paso 2

- 10 *diclorhidrato de {1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-cloro-fenil)-metanona*

A partir de (4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo mediante el procedimiento B.2. Rendimiento: 100 mg (84%). Sólido blanco. MS (*m/z*): 349,3 ([M+H]⁺).

Paso 3

- 15 **N-(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida**

A partir de diclorhidrato de {1-[2-(*trans-4-amino-ciclohexil*)-etil]-piperidin-4-il}-(4-cloro-fenil)-metanona (100 mg) y ácido 4-morfolin-4-il-benzoico. Rendimiento: 56 mg (40%). MS (*m/z*): 538,5([M+H]⁺).

Ejemplos 79 y 80

- 20 Los ejemplos 79 y 80 se prepararon en analogía al ejemplo 78:

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encont. (M+H) ⁺
79	<i>(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetra-hidro-piran-4-carboxílico</i>	461,05	a partir de diclorhidrato de {1-[2-(<i>trans-4-amino-ciclohexil</i>)-etil]-piperidin-4-il}-(4-cloro-fenil)-metanona y ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	461,5
80	<i>(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R,S)-croman-3-carboxílico</i>	509,09	a partir de diclorhidrato de {1-[2-(<i>trans-4-amino-ciclo-he-xil</i>)-etil]-piperi-din-4-il}-(4-clo-ro-fenil)-metanona y ácido(R,S)-3-cromancarboxílico	509,3

Intermediario AG**N-[trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida**

- 25 **AE (trans-4-acetilamino-ciclohexil)-acetato de etil**

Se disolvió clorhidrato de (*trans-4-amino-ciclohexil*)-acetato de etilo (10,0 g, 45 mmol, intermediario B) en CH₂Cl₂ (150 ml) y se añadieron Et₃N y AcCl (3,89 g, 50 mmol). La mezcla de reacción se agitó 3 h a temperatura ambiente antes de lavarla con H₂O y salmuera. Después del secado (Na₂SO₄), el solvente se evaporó para proporcionar 8,42 g (82%, 37 mmol) de un sólido blanco. MS (*m/z*): 228,3 ([M+H]⁺).

30

AF N-[trans-4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-acetamida

LiAlH₄ (2.10 g, 55 mmol) y THF (150 ml) se colocaron en un balón seco. Tras enfriar esta mezcla a 0°C se añadió gota a gota una solución de (*trans-4-acetilamino-ciclohexil*)-acetato de etilo (8,42 g, 37 mmol) en un poco de THF. La reacción se agitó 1 h antes de su cuidadosa neutralización con H₂O (5,6 ml), NaOH 1 N (3 x 5,6 ml) y más H₂O (5,6 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche antes de separar por filtración los sólidos. La evaporación del solvente y el secado bajo un elevado vacío resultaron en 5,25 g (76%, 28 mmol) de un sólido marrón claro. MS (*m/z*): 186,4 ([M+H]⁺).

35

AG N-[trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida

- 40 Se añadió DMSO (3,68 g, 47 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a -78°C a una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,9 g, 23 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Tras 1 h de agitación a -78°C se añadió una solución de N-[*trans-4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil*]-acetamida (2,18 g, 12 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) seguido tras 2 h de Et₃N (7,14 g, 71 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, entonces se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. Una cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) proporcionó 1,75 g (81%, 9,5 mmol) de un sólido marrón claro. MS (*m/z*): 184,3 ([M+H]⁺).
- 45

Ejemplo 81**N-(trans-4-{2-[4-(tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

- 50 **Paso 1**

4-(hidroxi-tiofen-2-il-metil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A partir de tiofeno (130 mg) y 4-formil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) mediante el procedimiento D. Rendimiento: 167 mg (40%). Aceite amarillo. MS (*m/z*): 298,1 ([M+H]⁺).

55

Paso 2**4-(tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A partir de 4-(hidroxi-tiofen-2-il-metil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (127 mg) mediante el procedimiento E.1. Rendimiento: 117 mg (93%). Aceite amarillo. MS (m/z): 296,2 ($[M+H]^+$).

Paso 3**clorhidrato de piperidin-4-il-tiofen-2-il-metanona**

A partir de 4-(tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg) mediante el procedimiento B.2. Rendimiento: 74 mg (82%). Sólido amarillo. MS (m/z): 196,0 ($[M+H]^+$).

Paso 4**N-(trans-4-{2-[4-(tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

A partir de clorhidrato de piperidin-4-il-tiofen-2-il-metanona (74 mg) y N-[trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida (64 mg, intermediario AG). Rendimiento: 75 mg (65%). Sólido amarillo claro. MS (m/z): 363,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 82**(trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R,S)-croman-3-carboxílico****Paso 1****4-[(3-cloro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A partir de 3-clorotiofeno (612 mg) y 4-formil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.00 g) mediante el procedimiento D. Rendimiento: 420 mg (27%). Sólido amarillo. MS (m/z): 332,2 ($[M+H]^+$).

Paso 2**4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A partir de 4-[(3-cloro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg) mediante el procedimiento E.2. Rendimiento: 255 mg (61%). Aceite amarillo claro. MS (m/z): 330,2 ($[M+H]^+$).

Paso 3**clorhidrato de (3-cloro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona**

A partir de 4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (255 mg) mediante el procedimiento B.2. Rendimiento: 178 mg (86%). Sólido blanco. MS (m/z): 230,4 ($[M+H]^+$).

Paso 4**(trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo**

A partir de clorhidrato de (3-cloro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona (100 mg) y [trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (intermediario C, 91 mg) mediante el procedimiento A.1. Rendimiento: 85 mg (50%). Espuma blanca. MS (m/z): 455,3 ($[M+H]^+$).

Paso 5**diclorhidrato de {1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(3-cloro-tiofen-2-il)-metanona**

A partir de (trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (85 mg) mediante el procedimiento B.2. Rendimiento: 60 mg (75%). Sólido blanco. MS (m/z): 355,3 ($[M+H]^+$).

Paso 6**(trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R,S)-croman-3-carboxílico**

A partir de diclorhidrato de {1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(3-cloro-tiofen-2-il)-metanona (30 mg) y ácido (R,S)-cromancarboxílico mediante el procedimiento C. Rendimiento: 1 mg (2,7%). Sólido blanco. MS (m/z): 515,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 83**N-(trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

A partir de clorhidrato de (3-cloro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona (78 mg) y N-[trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida (54 mg, intermediario AG) mediante el procedimiento A.1. Rendimiento: 52 mg (45%). Sólido blanco. MS (m/z): 397,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 84**N-(trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida****Paso 1****4-[(5-cloro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A partir de 2-clorotiofeno (183 mg) y 4-formil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) mediante el procedimiento D. Rendimiento: 180 mg (38%). Aceite marrón. MS (m/z): 332,1 ($[M+H]^+$).

Paso 2**4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A partir de 4-[(5-cloro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) mediante el procedimiento E.1. Rendimiento: 18 mg (90%). Aceite amarillo. MS (m/z): 330,2 ($[M+H]^+$).

Paso 3**clorhidrato de (5-cloro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona**

A partir de 4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 mg) mediante el procedimiento B.2. Rendimiento: 10 mg (100%). Sólido blanco. MS (m/z): 230,3 ($[M+H]^+$).

Paso 4**N-(trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

A partir de clorhidrato de (5-cloro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona (10 mg) y N-[trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida (7 mg, intermediario AG) mediante el procedimiento A.1. Rendimiento: 9 mg (59%). Sólido blanco. MS (m/z): 397,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 85**(trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico****Paso 1****(trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo**

A partir de clorhidrato de (5-cloro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona (585 mg) y [trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (intermediario C, 530 mg) mediante el procedimiento A.2. Rendimiento: 513 mg (51%). Sólido amarillo claro. MS (m/z): 455,2 ($[M+H]^+$).

Paso 2**diclorhidrato de {1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(5-cloro-tiofen-2-il)-metanona**

A partir de (trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (1,14 g) mediante el procedimiento B.1. Rendimiento: 970 mg (91%). Sólido gris claro. MS (m/z): 355,1 ($[M+H]^+$).

Paso 3**(trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico**

A partir de diclorhidrato de {1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(5-cloro-tiofen-2-il)-metanona (100 mg) y ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (45 mg) mediante el procedimiento C. Rendimiento: 62 mg (52%). Sólido blanquecino. MS (m/z): 503,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 86**N-(trans-4-{2-[4-(5-fluoro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida****Paso 1****4-{[5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución 1,6 M de *n*-BuLi en Hex (3,71 ml, 5,9 mmol) se añadió a una solución fría (-78°C) de tiofeno (500 mg, 5,9 mmol) en THF (15 ml) en Ar. Tras agitarla 30 min. a -78°C se añadió una solución de N-fluorodibencensulfonimida (1,87 g, 5,9 mmol) en THF (10 ml). Se mantuvo la agitación a -78°C durante 10 min. antes de aumentar lentamente la temperatura hasta 0°C durante un periodo de 15 min. Se formó un precipitado sólido. La mezcla se enfrió a -78°C, se añadió una solución 1,6 M de *n*-BuLi en Hex (3,71 ml, 0,59 ml), luego se agitó 10 min. antes de la adición de 4-formil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (836 mg, 3,9 mmol) en THF (5 ml). Tras agitar 30 min. a -78°C la solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadió sol. sat. ac. de NH_4Cl (5 ml), la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con sol. sat. ac. de NH_4Cl (100 ml), $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Después del secado (Na_2SO_4) y la evaporación del solvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice amino modificado, de Hep a EtOAc) para proporcionar 971 mg (79%) de un aceite marrón. MS (m/z): 316,1 ($[M+H]^+$).

Paso 2**4-(5-fluoro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A partir de 4-{[5-(5-fluoro-tiofen-2-il)-hidroxi-metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (968 mg) mediante el procedimiento E.2. Se añadió MeCN (0,6 ml) a la mezcla de reacción. Rendimiento: 577 mg (60%). Goma marrón claro. MS (m/z): 336,4 ($[M+Na]^+$).

Paso 3**clorhidrato de (5-fluoro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona**

A partir de 4-(5-fluoro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (51 mg) mediante el procedimiento B.1. Rendimiento: 20 mg (49%). Sólido blanquecino. MS (m/z): 214,1 ($[M+H]^+$).

Paso 4**N-(trans-4-{2-[4-(5-fluoro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

A partir de clorhidrato de (5-fluoro-tiofen-2-il)-piperidin-4-il-metanona (17 mg) y N-[trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida (20 mg, intermediario AG) mediante el procedimiento A.2. Rendimiento: 19 mg (73%). Sólido blanco. MS (m/z): 381,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo A

Pueden elaborarse comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes de forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

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

Ejemplo B

Pueden elaborarse de forma convencional cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

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

Los componentes se tamizan, mezclan y se introducen en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

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

Ejemplo D

Pueden elaborarse de forma convencional cápsulas de gelatina blandas que contienen los siguientes ingredientes:

Contenido de la cápsula

Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de semilla de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de semilla de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glicerol al 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo se disuelve en una fusión templada del resto de los ingredientes y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

Ejemplo E

Pueden elaborarse de forma convencional sobres que contienen los siguientes ingredientes:

Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg

ES 2 399 447 T3

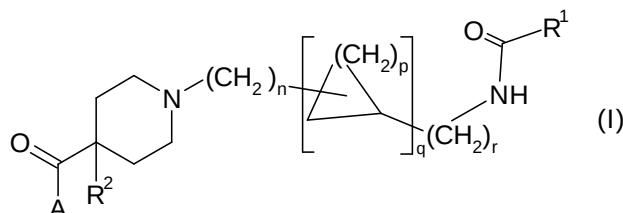
Estearato magnésico	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

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

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que:

A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆;

n es 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4;

q es 0 o 1;

r es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es alquénilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ sustituido con arilo,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

halo,

hidroxi,

alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆,

-CO(O)-alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₁₀,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo o sustituido con arilo,

arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y

fenoxilo,

o es alcoxi C₁₋₆,

o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

o es -NR^bR^c, en el que R^b es H o alquilo C₁₋₆ y en los que R^c es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

en los que R^a se selecciona de:

halo,

ciano,

oxo,

hidroxi,

halobencenosulfonilo,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, y

arilo que está opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,

ariloxi,

-NH(CO)-alquilo C₁₋₆,

-O(CO)-alquilo C₁₋₆,

alquilsulfonilo C₁₋₆,

arilo,

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxi, alquilo C₁₋₆ u oxo,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u oxo, y

dialquilamino C₁₋₆;

R² es H, OH, alquilo C₁₋₆ o halo;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

n es 2, 3 o 4;

p es 1, 2 o 3;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, alcoxi C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con halo,

o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R^a,

o es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a,

o es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a,

o es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a,

o es -NR^bR^c, en los que R^b es H o alquilo C₁₋₆ y en los que R^c es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a, en los que R^a se selecciona de:

halo,

ciano,

oxo,

halobencenosulfonilo,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo que está sustituido con halo,

haloalquilo C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con

alquilo C₁₋₆,

-NH(CO)-alquilo C₁₋₆,

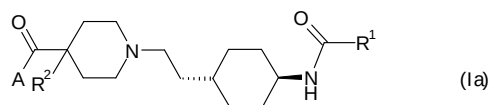
heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, y

heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ u oxo;

R² es H, OH o halo;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1:



en el que A, R¹ y R² son como se definen en las reivindicaciones 1 o 2.

4. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

A es arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes

seleccionados de entre el grupo que consiste en halo o alcoxi C₁₋₆;

R¹ es alquilo C₂₋₆ sustituido con arilo,

o es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

halo,

hidroxi,

-CO(O)-alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₁₀,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo,

arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₆,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y

fenoxi,

o es alcoxi C₁₋₆,

o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que

consiste en uno, dos o tres alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, oxo, haloalquilo C₁₋₆ y halo,

o es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en uno, dos o tres fenilo, fenoxi y alquilo C₁₋₆,

o es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en:

ciano,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros,

halo,

haloalquilo C₁₋₆,

haloalcoxi C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido

con alquilo C₁₋₆,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo o alquilo C₁₋₆,
 -NH(CO)-alquilo C₁₋₆,
 halobencenosulfonilo,
 fenilo y
 dialquilamino (C₁₋₆);

o es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en:

halo,
 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo que está sustituido con halo,
 alcoxi C₁₋₆,
 oxo,
 haloalcoxi C₁₋₆,
 alquilsulfonilo C₁₋₆,
 heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 arilo,

o es -NR^bR^c, en los que R^b es H o alquilo C₁₋₆ y en los que R^c es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R² es H, OH, alquilo C₁₋₆ o halo;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

6. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 5, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-cloro-2-metil-quinolin-3-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-cloro-1-(3,4-dicloro-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido [1,8]-Naftiridin-4-carboxílico;
 (trans-4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico;
 (trans-4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
 6-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-nicotinamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
 (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-croman-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazin-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-isonicotinamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-fenil-piridin-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-benzoil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-benzoil-4-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(3,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-trifluorometil-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico;

- (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-croman-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-croman-3-carboxílico;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 5 trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofen-2-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico;
 10 (trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico;
 (trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido croman-3-carboxílico; y
 (trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.
7. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^1 es $-NR^bR^c$, en el que R^b es H o
 15 alquilo C_{1-6} y en el que R^c es H, alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a .
8. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 7, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:
- 20 trans-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 trans-1-(4-etoxi-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 trans-1-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea;
 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1-metil-urea;
 25 trans-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;
 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea; y
 trans-1-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-etoxi-fenil)-urea.
- 30 9. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^a .
10. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 9, que se selecciona de entre el grupo que
 35 consiste en:
- 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 40 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;
 4-etoxi-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-acetilamino-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzamida;
 45 4-ciano-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirazol-1-il-benzamida;
 2,4-dicloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluorometoxi-benzamida;
 50 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-4-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-2-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 55 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-ftalazin-1-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-4-piridin-2-il-benzamida;
 (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico;
 2-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 4-(3,3-dimetil-2-oxo-azetidin-1-il)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 60 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida;
 4-terc-butoxi-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-dimetilamino-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-(1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 65 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-tiomorfolin-4-il-benzamida;

- N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-morfolin-4-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-etoxi-benzamida;
 5 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzamida;
 4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico;
 N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 4-ciano-N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 10 N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida; y
 15 N-(trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida.
11. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R^a.
- 20 12. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 11, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:
- trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclohexan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido adamantan-1-carboxílico;
 25 2-ciclopropil-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (1S,4R)-biciclo[2.2.1]-heptan-2-
 30 carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-
 [2.2.1]heptan-1-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-metil-ciclohexan-carboxílico;
 35 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metil-ciclohexan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-hidroxi-biciclo[2.2.2]-octan-2-
 carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclopropan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-cloro-ciclobutan-carboxílico;
 40 (trans-4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropan-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico;
 45 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutan-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexan-
 carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropan-carboxílico; y
 50 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico.

13. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

- 55 14. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 13, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico;
 60 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-fenoxi-pirrolidin-1-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico;
 65 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-tetrahydro-furan-3-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-carboxílico;

(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
 5 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico;
 (4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico; y
 (trans-4-{2-[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico.

15. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

halo,
 hidroxilo,
 alquilo C₁₋₆,
 -CO(O)-Alquilo C₁₋₆,
 15 cicloalquilo C₃₋₁₀,
 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo o sustituido con arilo,
 arilo opcionalmente sustituido con halo o Alcoxi C₁₋₆,
 heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, y
 fenoxilo.

16. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 15, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 2-(4-cloro-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida;
 25 3-etoxi-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 3,3,3-trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 2,2,2-trifluoro-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
 30 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida;
 N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenoxi-propionamida;
 N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-propionamida;
 2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 35 2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 acetato de trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilcarbamoil)-metilo;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 40 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-4-metil-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 45 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 N-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida;
 (R)-N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;
 2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
 50 2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 2-benciloxi-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciclopropil-acetamida;
 55 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 60 N-trans-(4-{2-[4-(2,5-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-2-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-{trans-4-[2-(4-benzoil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
 N-(trans-4-{2-[4-(3-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-(trans-4-{2-[4-(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 65 N-(trans-4-{2-[4-(5-fluoro-tiofen-2-carbonil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida.

17. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es alcoxi C₁₋₆.

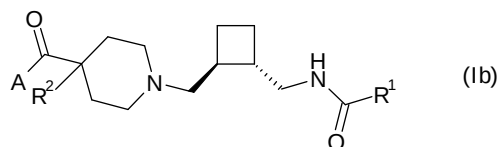
18. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 17, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de metilo; y
4-etoxi-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida.

19. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^1 es alquililo C_{2-6} o alquililo C_{2-6} sustituido con arilo.

20. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 19, que es la (4-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-fenil-propiónico.

21. Un compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 1:

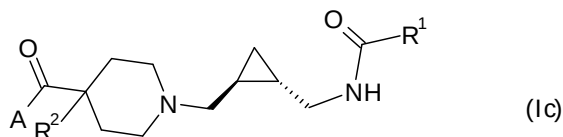


en el que A, R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1 o 2 para la fórmula (I).

22. El compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 21, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
2-(4-cloro-fenil)-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-isobutiramida; y
1-(4-cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclobutilmetil}-urea.

23. Un compuesto de fórmula (Ic) de acuerdo con la reivindicación 1:



en el que A, R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1 o 2 para la fórmula (I).

24. El compuesto de fórmula (Ic) de acuerdo con la reivindicación 23, que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
1-(4-cloro-fenil)-3-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-urea;
2-(4-cloro-fenil)-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-isobutiramida y;
4-cloro-N-{trans-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopropilmetil}-benzamida;

25. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos, adicción a drogas, depresión, ansiedad, dependencia de fármacos, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que comprenden paranoia y delirios.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento o prevención de trastornos cognitivos, adicción a drogas, depresión, ansiedad, dependencia de fármacos, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que comprenden paranoia y delirios.

27. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos, adicción a drogas, depresión, ansiedad, dependencia de fármacos, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que comprenden paranoia y delirios.