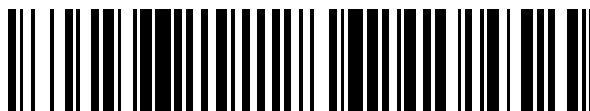


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 663**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01) **A61K 31/4535** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2007 E 07821617 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2079693**

54 Título: **Derivados éter moduladores duales de los receptores de 5-HT2a y D3**

30 Prioridad:

31.10.2006 EP 06123274

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

23.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOBBI, LUCA CLAUDIO;
JAESCHKE, GEORG;
ROCHE, OLIVIER;
RODRIGUEZ SARMIENTO, ROSA MARIA y
STEWART, LUCINDA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

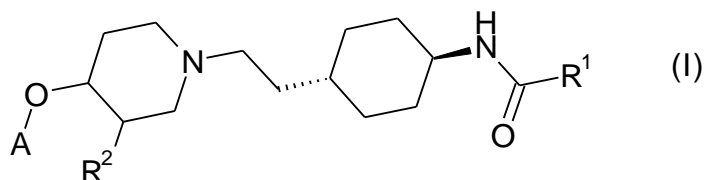
ES 2 401 663 T3

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 éter como moduladores duales de los receptores de 5-HT_{2a} y D₃.

5 La presente invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula general I:



en la que:

A es fenilo opcionalmente sustituido por uno o mas halógeno, ciano, o alquilo

C₁₋₆ sustituido por ciano o A es piridinilo;

10 R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, alcoxi C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido por halógeno,

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

o es heterocicloalquilo de 5 a 12 eslabones opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

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

o es heteroarilo de 5 a 12 eslabones 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 el que R^c es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a,

en el que R^a se elige entre:

halógeno,

20 -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

ciano,

oxo,

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, que está sustituido por halógeno,

haloalquilo C₁₋₆,

25 haloalcoxi C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está opcionalmente sustituido

por alquilo C₁₋₆,

-NH(CO)-alquilo C₁₋₆,

heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, o

30 heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ u oxo;

R² es H u OH;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula (I) de la invención son moduladores duales de los receptores de la serotonina 5-HT_{2a} y de la dopamina D₃.

Los compuestos de la invención tienen una gran afinidad por los receptores de la dopamina D₃ y de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) 5-HT_{2A} y se cree que son eficaces para el tratamiento de trastornos psicóticos así como de otras enfermedades, por ejemplo la depresión y la ansiedad, la dependencia de los fármacos/drogas, las demencias y el desequilibrio de la memoria. Los trastornos psicóticos abarcan una gran variedad de enfermedades, que incluyen la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, las manías, la depresión psicótica y otras psicosis que incluyen la paranoia y los delirios (delusiones).

45 En concreto, la esquizofrenia se caracteriza por una sintomatología compleja que incluye síntomas positivos (es decir, delusiones y alucinaciones) y síntomas negativos (es decir, anhedonia, fluencia y productividad restringidas del pensamiento y del habla). Además, ahora se ha reconocido bien que el trastorno cognitivo es la tercera categoría más importante del diagnóstico de la esquizofrenia, caracterizada por la pérdida de la memoria de trabajo así como por otras deficiencias. Otros síntomas incluyen la agresividad, la depresión y la ansiedad (Stahl, S.M., Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, segunda edición, Cambridge, GB, 2000). Las diferentes categorías y rasgos clínicos del trastorno se definen en esquemas de diagnóstico, por ejemplo en el manual llamado DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4^a edición) o ICD-10 (International classification of diseases, 10^a edición). Actualmente, la medicación empleada para tratar la esquizofrenia, la manía bipolar y otras psicosis, incluye los fármacos antipsicóticos, tanto los típicos (preferentemente D₂/D₃) o como más recientemente los atípicos, que despliegan una polifarmacología que interacciona con múltiples receptores (p.ej., D₁, D₂, D₃, D₄, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁, M₁, M₂, M₄, etc.; Roth, B.L. y col., Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. Nat. Rev. Drug Discov. 3, 353-359, 2004). Estos antipsicóticos, aunque son relativamente eficaces (algunos pacientes presentan resistencia al tratamiento) para el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, son

menos eficaces para tratar los síntomas negativos, las deficiencias cognitivas y la depresión y la ansiedad asociadas, todos ellos conducen a una reducción de la calidad de vida del paciente y a problemas socioeconómicos (Lieberman J.A. y col., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 353, 1209-1223, 2005). Además, la aceptación por parte del cliente se somete a una dura prueba debido al predominio de los efectos secundarios, como son el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales (EPS) y los efectos cardiovasculares (Lieberman J.A. y col., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 353, 1209-1223, 2005). En la presente invención se describen y proponen compuestos de alta afinidad y mayor selectividad con los receptores de D₃ y 5-HT_{2A} para tratar psicosis y otras enfermedades, dichos compuestos llevan asociados menos efectos secundarios.

La dopamina, un importante neurotransmisor de la catecolamina, interviene en la regulación de un gran número de funciones, que incluyen la emoción, el conocimiento, las funciones motoras y el refuerzo positivo (Purves, D. y col., Neuroscience. Sinauer, tercera edición, Sunderland, Massachusetts, 2004). Las actividades biológicas de la dopamina están mediadas por receptores asociados con la proteína G (GPCR) y en el ser humano se han identificado cinco receptores distintos de la dopamina D₁-D₅, de los que los receptores del tipo D₂ (D₂, D₃ y D₄) se unen a la proteína G llamada G_{o1} (Missale, C. y col., Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 78, 189-225, 1998). El receptor de la dopamina D₃ se expresa en alto grado en el núcleo acumbente (Gurevich, E.V., Joyce, J.N. Distribution of dopamine D₃ receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D₂ receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology* 20, 60-80, 1999) y se cree que modula el mecanismo mesolímbico que consiste en las proyecciones neuronales del área tegmental ventral, del hipocampo y de la amígdala hacia el núcleo acumbente, que se proyecta hacia las cortezas prefrontal y cingulada así como hacia diversos núcleos del tálamo. Se cree que el circuito límbico es importante para el comportamiento emocional y, por ello, se han propuesto los antagonistas del receptor de D₃ para modular los síntomas psicóticos, como son las alucinaciones, los delirios y los trastornos del pensamiento (Joyce, J.N. y Millan M.J., Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discovery Today*, {Drug-Discover-Today}, vol. 10, nº 13, pp. 917-25, ref.: 1359-6446, 1 de julio de 2005), el tiempo que estos antagonistas no afectan al sistema extrapiramidal estriado modulado por la D₂ (asociado con la inducción del EPS). Se ha publicado además que los pacientes esquizofrénicos que no han tomado fármacos presentan niveles alterados de expresión del receptor de la D₃ (Gurevich, E.V. y col., Mesolimbic dopamine D₃ receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 225-232, 1997) y liberación de dopamina (Laruelle, M., Imaging dopamine dysregulation in schizophrenia: implication for treatment. Presented at Workshop Schizophr.: Pathol. Bases and Mech. Antipsychotic Action, Chicago, 2000), lo cual indica que una homeostasis alterada de la dopamina desempeña un papel importante en la etiología de los síntomas esquizofrénicos.

El neurotransmisor serotonina interviene en diversos estados patológicos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia (Kandel, E.R. y col. (coord.) Principles of Neural Science, 3ª edición, Appleton & Lange, Norwalk, CT, 2000). La intervención de la serotonina en trastornos psicóticos se ha sugerido a raíz de múltiples estudios, que incluyen el tratamiento de humanos con un fármaco psicotrópico, el ácido lisérgico (LSD; un agonista de la serotonina), que puede inducir síntomas de tipo esquizofrenia, por ejemplo alucinaciones (Leikin, J.B. y col., Clinical features and management of intoxication due to hallucinogenic drugs. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 4, 324-350, 1989). Además se han detectado en pacientes esquizofrénicos una distribución cerebral alterada de los receptores de la serotonina así como un tono serotoninérgico alterado (Harrison, P.J., 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, 1999). En los mamíferos, la serotonina despliega su actividad biológica a través de un grupo de 14 receptores GPCR de la 5-HT (Barnes, N.M., Sharp, T., A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38, 1083-1152, 1999). El receptor de la 5-HT_{2A} se expresa de forma muy predominante en el la corteza prefrontal y en niveles más bajos en los ganglios basales y el hipocampo del cerebro humano en (Pompeiano, M. y col. Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 23, 163-178, 1994; Pazos, A., Probst, A., Palacios, J.M., Serotonin receptors in the human brain -IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 21, 123-139, 1987) y está asociada de modo predominante con la proteína G llamada G_{αq} (Roth, B.L. y col., 5-hydroxytryptamine₂-family receptors (5-hydroxytryptamine_{2A}, 5-hydroxytryptamine_{2B}, 5-hydroxytryptamine_{2C}): where structure meets function. *Pharmacol. Ther.* 79, 231-257, 1998). Los estudios de nexos genéticos de un polimorfismo de la 5-HT_{2A} con la esquizofrenia (Spurlock, G. y col., 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, 1998), así como la capacidad de respuesta a los fármacos antipsicóticos (Arranz, M.J. y col., Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355, 1615-1616, 2000), sugiere además un rol del receptor de la 5-HT_{2A} tanto en el tratamiento como en la patología de la psicosis. Además, parece que la neurotransmisión dopaminérgica está regulada en modo aferente por el receptor de la 5-HT_{2A} (Porras, G. y col. 5-HT_{2A} y 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). En su conjunto, se han propuesto los antagonistas del receptor de la 5-HT_{2A} como agentes idóneos para el tratamiento de trastornos asociados con sistemas dopaminérgicos disfuncionales. Se ha reconocido además que el antagonismo con el receptor de la 5-HT_{2A} es beneficioso para el tratamiento de la psicosis (ver revisión en de Angelis, L., 5-HT_{2A} antagonists in psychiatric

disorders. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3, 106-112, 2002) y obviamente este es uno de los rasgos definitorios de los llamados fármacos antipsicóticos atípicos, que se caracterizan por una afinidad relativamente alta con el receptor de la 5-HT_{2A} si se compara con el receptor de la D₂ (Meltzer, H.Y. y col., *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 y serotonin2 pKi values*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251, 238-246, 1989).

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención tienen una afinidad elevada con los receptores de la dopamina D₃ y de la serotonina 5-HT_{2A} y se espera que sean eficaces para el tratamiento de trastornos psicóticos, que incluyen la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, la manía, la depresión psicótica y otras psicosis que incluyen a la paranoia y los delirios (Reavill-C y col., *Pharmacological actions of a novel, high-affinity and selective human dopamine D₃ receptor antagonist*, *SB-277011-A*. *JPET* 294, 1154-1165, 2000; Harrison, P.J., *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, 1999; de Angelis, L., *5-HT_{2A} antagonists in psychiatric disorders*. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3, 106-112, 2002; Joyce, J.N. y Millan M.J., *Dopamine D₃ receptor antagonists as therapeutic agents*. *Drug Discovery Today*, {*Drug-Discovery Today*}, vol. 10, n° 13, pp. 917-25, ref.: 1359-6446, 1 julio 2005); la dependencia de las drogas y el abuso y la abstinencia (Vorel, S.R. y col. E.L., *Dopamine D₃ receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats*. *J. Neurosci.* 22, 9595-9603, 2002; Campos, A.C. y col., *The dopamine D₃ receptor antagonist SB277011A antagonizes nicotine-enhanced brain-stimulation reward in rat*. *Soc. Neurosci. Abstr.* 322.8, 2003; Ashby, C.R. y col., *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, 2003); la ansiedad y la depresión (Reavill-C y col., *Pharmacological actions of a novel, high-affinity and selective human dopamine D₃ receptor antagonist*, *SB-277011-A*. *JPET* 294, 1154-1165, 2000; Drescher, K. y col., *In vivo effects of the selective dopamine D₃ receptor antagonist A-437203*. *Am. Soc. Neurosci.* 894.6, 2002).

La WO 03/029233 describe derivados de sulfonamida como antagonistas receptores de D₃.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición con ácidos, por ejemplo con ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el fosfato, el acetato, el fumarato, el maleato, el salicilato, el sulfato, el piruvato, el citrato, el lactato, el mandelato, el tartrato y el metanosulfonato. Son preferidas las sales clorhidrato. Forman también parte de la presente invención los solvatos y los hidratos de los compuestos de la fórmula I y de sus sales.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos de diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros. Las formas ópticamente activas pueden obtener por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía a través de un adsorbente quiral o empleando un eluyente quiral). La invención abarca todas estas formas.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de regenerar "in vivo" el compuesto original de la fórmula general I están comprendidos también dentro del alcance de esta invención, como se define en las reivindicaciones.

"Arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que tiene un anillo mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo y difenilisopropilidenilo opcionalmente sustituidos, así como los que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen. Los arilos preferidos son fenilo y naftilo y más preferido todavía el fenilo.

Los restos arilo de la invención pueden estar además sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes, como son los restos sustituidos que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen. El anillo adicional es con preferencia un anillo de 5 ó 6 eslabones, que contiene dos átomos de oxígeno. Los ejemplos de restos arilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a: 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperidinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, así como los que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen.

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

"Haloalquilo C₁₋₆" indica un resto alquilo C₁₋₆ ya definido antes, que está sustituido por uno o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-

butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más átomos de Cl, F, Br o I así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los haloalquilos C₁-C₇ preferidos son el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

5 “Alcoxi C₁₋₆” indica a grupo, en el que el resto alquilo es tal como se ha definido antes y el resto alquilo está unido a través de un átomo de oxígeno.

10 “Haloalcoxi C₁₋₆” indica un resto alcoxi C₁₋₆ ya definidos antes, que está sustituido por uno o más halógenos. Los ejemplos de haloalcoxi C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metoxi o etoxi, sustituidos por uno o más átomos de Cl, F, Br o I así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los haloalcoxi C₁-C₇ preferidos son el difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

“Halógeno” indica cloro, yodo, flúor o bromo.

15 “Cicloalquilo C₃₋₁₀” indica un resto saturado monovalente, que contiene uno, dos o tres anillos carbonados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo e incluye, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y grupos poliespiro, por ejemplo el biciclo[3.2.1]octano o adamantano así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

20 “Heteroarilo de 5 a 12 eslabones” significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene un anillo aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión está situado en el anillo aromático que contiene el o los heteroátomos. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo indicado antes. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilbencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranoilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo opcionalmente sustituidos y similares, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los heteroarilos preferidos de 5 a 12 eslabones son los heteroarilos de 5 ó 6 eslabones, por ejemplo [1,2,4]oxadiazolilo, indolilo, tiofenilo, piridinilo así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los heteroarilos preferidos de 5 a 12 eslabones son los heteroarilos de 5 a 10 eslabones, por ejemplo el [1,2,4]oxadiazolilo, tiofenilo, piridinilo, quinolinilo así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

35 “Heterocicloalquilo de 5 a 12 eslabones” significa un resto monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene de uno a tres anillos e incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre), dando por supuesto que el punto de unión se halla en el resto heterocíclico, saturado o parcialmente saturado. Los anillos tienen con preferencia de tres a siete eslabones. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido del modo que se ha definido antes. Los ejemplos de restos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranoilo, tetrahidropiranoilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituidos, así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los heterocicloalquilos preferidos de 5 a 12 eslabones son los heterocicloalquilos de 5 a 10 eslabones, por ejemplo el tetrahidrofuranoilo y el tetrahidropiranoilo.

“Oxo” indica a grupo =O.

50 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para fabricar una composición farmacéutica, que es segura en general, no tóxico ni molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

55 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significan las sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define aquí y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, el ácido benenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etanosulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trimetilacético, así como los restos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

65 En los compuestos de la fórmula I de la invención y con independencia de R¹ y R², A es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, ciano o alquilo C₁₋₆ sustituido por ciano o A es piridinilo.

En cierta forma de ejecución de la invención, R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o alcoxi C₁₋₆, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 N-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 10 N-trans(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 15 N-trans(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 20 N-trans(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(3-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida; y
 N-(trans-4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida.

25 En otra forma de ejecución de la invención, R¹ es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por uno o más R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₆, por ejemplo los compuestos siguientes:

- trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 30 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 35 trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico; y
 trans-(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

40 En otra forma de ejecución de la invención, R¹ es heterocicloalquilo de 5 a 12 eslabones, por ejemplo los compuestos siguientes:

- trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 45 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico;
 50 trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico; y
 trans-(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico.

55 En otra forma de ejecución de la invención, R¹ es arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a, en el que R^a se elige entre halógeno, alcoxi C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ y heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 4-cloro-N-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 60 N-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
 N-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metanosulfonil-benzamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metanosulfonil-benzamida;
 4-cloro-N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
 65 4-cloro-N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;

N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-benzamida;
 4-metoxi-N-trans(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-cloro-N-trans(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-metoxi-N-trans(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 5 4-cloro-N-trans(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida; y
 N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-etoxi-benzamida.

En otra forma de ejecución de la invención, R¹ es heteroarilo de 5 a 12 eslabones, por ejemplo los compuestos siguientes:

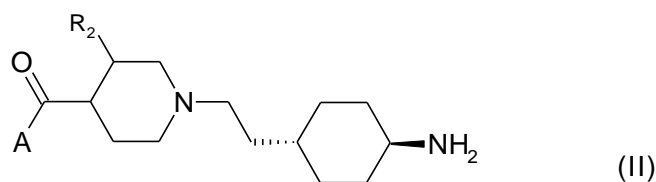
10 trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 15 trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-ciano-2-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 20 trans(4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[(3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[(3S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 25 trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico; y
 trans(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico.

30 En otra forma de ejecución de la invención, R¹ es -NR^bR^c en el que R^b es H y R^c es H, arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a, en el que R^a es halógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo los compuestos siguientes:

1-(4-cloro-fenil)-3-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 1-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea;
 35 1-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea; y
 1-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-cloro-fenil)-urea.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula I ya definidos antes, dicho proceso consiste en:

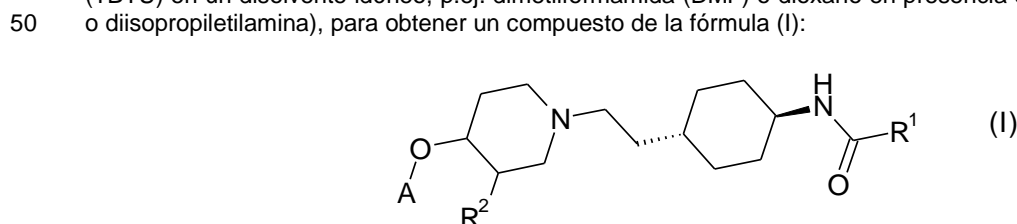
40 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



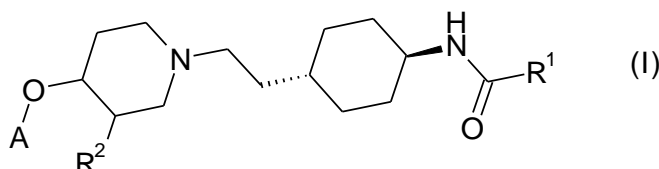
en la que A, R¹ y R² tienen los significados definidos antes, con un ácido de la fórmula III:

45 HOOCR¹ (III)

en presencia de un reactivo de adición del tipo tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) en un disolvente idóneo, p.ej. dimetilformamida (DMF) o dioxano en presencia de una base (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), para obtener un compuesto de la fórmula (I):



en la que R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, alcoxi C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido por halógeno,
 o es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido por uno o más R^a ,
 o es heterocicloalquilo de 5 a 12 eslabones 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 12 eslabones opcionalmente sustituido por uno o más R^a ;
 o con un isocianato o un compuesto intermedio reactivo, por ejemplo el para-nitro-carbamato, en un disolvente idóneo, p. ej. dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo, en presencia de una base (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), para obtener un compuesto de la fórmula (I):



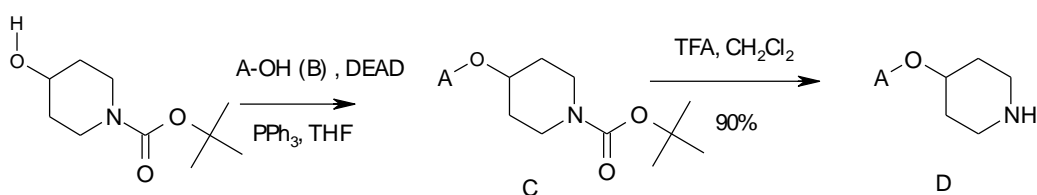
en la que R^1 es $-NR^bR^c$, en el que R^b es H o alquilo C_{1-6} y en el que R^c es arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a ;
 y, si de desea,
 convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede efectuarse por vías de síntesis sucesivas o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los métodos requeridos para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes ya son conocidos de los expertos en química orgánica. Los sustituyentes e índices que se emplean en la descripción que sigue a los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas de reacción para los pasos individuales ya son conocidos de los expertos en química orgánica. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos que se describen a continuación, por métodos descritos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de química orgánica.

En los esquemas siguientes y a menos que se indique otra cosa, A, R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema 1

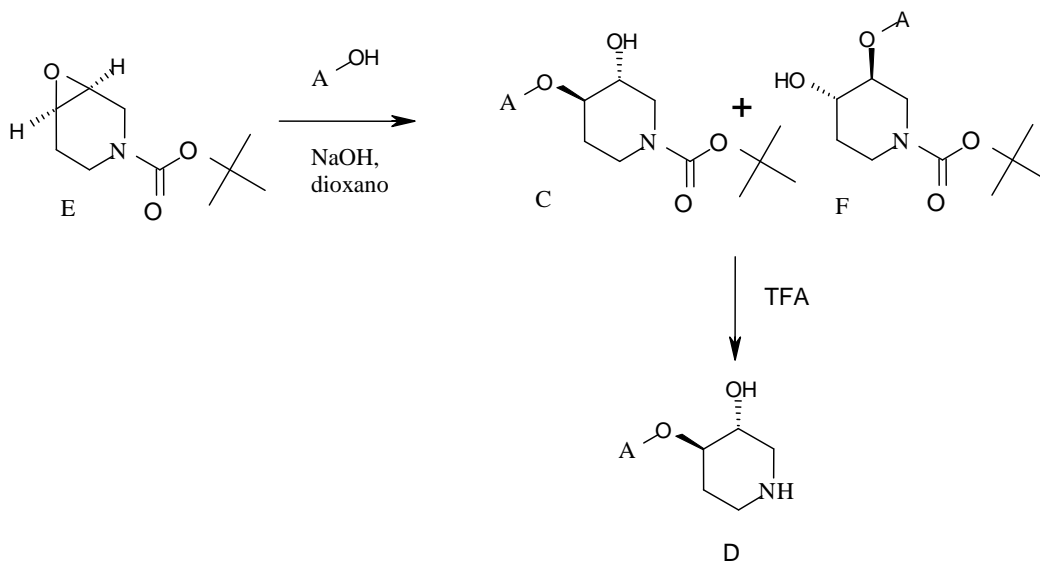


El compuesto piperidin-4-iloxi-arilo o heteroarilo puede obtenerse con arreglo al esquema 1. La síntesis de los éteres se ha descrito en múltiples artículos de la bibliografía técnica y los expertos en química orgánica ya conocen estos procedimientos (con respecto a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica, relativas a las reacciones véase por ejemplo: Comprehensive Organic transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999). La transformación puede realizarse aplicando condiciones de reacción conocidas habitualmente como reacción de Mitsunobu, que los expertos en química orgánica conocen perfectamente y se han descrito en numerosos artículos (Hughes, David L., The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York, 42, 335-656, 1992). Se ha considerado conveniente hacer reaccionar el 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que es un producto comercial, con aril- o heteroaril-alcoholes de la fórmula B (que son productos comerciales o compuestos obtenibles por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica; si procede) empleando una fosfina, por ejemplo una trialquilfosfina, por ejemplo la tributilfosfina ($(n\text{-Bu})_3\text{P}$) o una triarilfosfina, por ejemplo la trifenilfosfina (Ph_3P) y similares y un compuesto diazo por ejemplo el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (fijado opcionalmente sobre un polímero), la tetrametil-azodicarboxamida y similares, en un disolvente empleado habitualmente en transformaciones de este tipo, por ejemplo el tetrahydrofurano (THF), tolueno, diclorometano y similares. No existen restricciones especiales para la naturaleza del disolvente empleado, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción ni a los reactivos que intervienen en ella y de que disuelva a

los reactivos, por lo menos en cierta medida. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura exacta de la reacción no es crítica para esta invención. Se ha considerado conveniente efectuar la reacción a temperatura ambiente. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes en función de muchos factores, por ejemplo de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período que va de unas pocas horas a un día es normalmente suficiente para obtener los compuestos de la fórmula C. El grupo protector puede eliminarse en condiciones que los expertos ya conocen (p.ej. tratamiento con un ácido, por ejemplo el ácido trifluoroacético, en un disolvente idóneo, por ejemplo el diclorometano) del modo que se describe en el esquema 1.

10

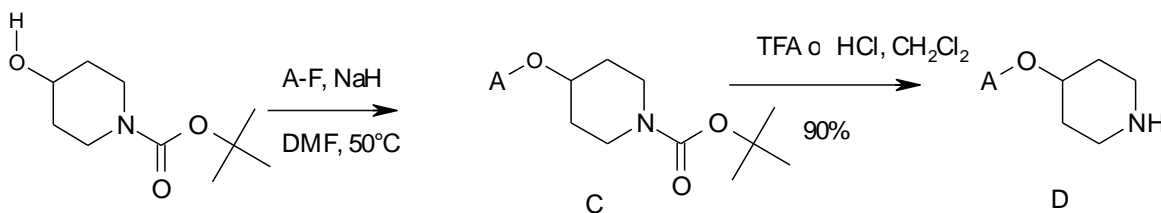
Esquema 2



Los compuestos aril- o heteroaril-piperidin-4-iloxi, en los que $R^2 = OH$, pueden obtenerse con arreglo al esquema 2 por apertura del anillo de rac-cis-7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de tert-butilo con el derivado aril- o heteroaril-hidroxi B en presencia de hidróxido sódico y calentando en un disolvente del tipo dioxano. La eliminación del grupo protector en condiciones como las descritas en el esquema 1 permite obtener los compuestos de la fórmula D en la que $R^2 = OH$.

15

Esquema 3

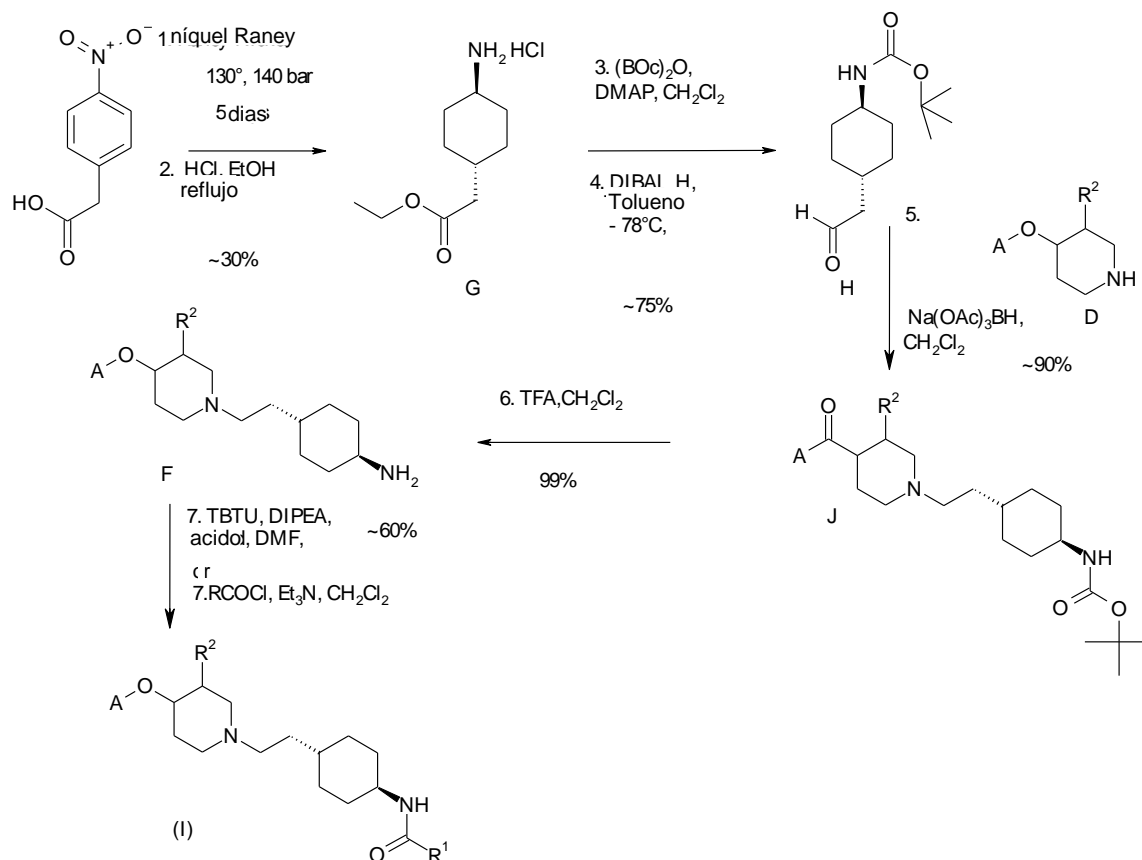


20

También los compuestos aril- o heteroaril-piperidin-4-iloxi de la estructura D que contienen un grupo cedente de electrones, por ejemplo el nitrilo en posición orto o para, pueden obtenerse con arreglo al esquema 3 por una sustitución nucleófila aromática del correspondiente compuesto fluorarilo con 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo después de la desprotonación con una base del tipo NaH en un disolvente polar, por ejemplo la DMF. La eliminación del grupo protector en condiciones como las descritas en el esquema 1 permite obtener los compuestos de la fórmula D.

25

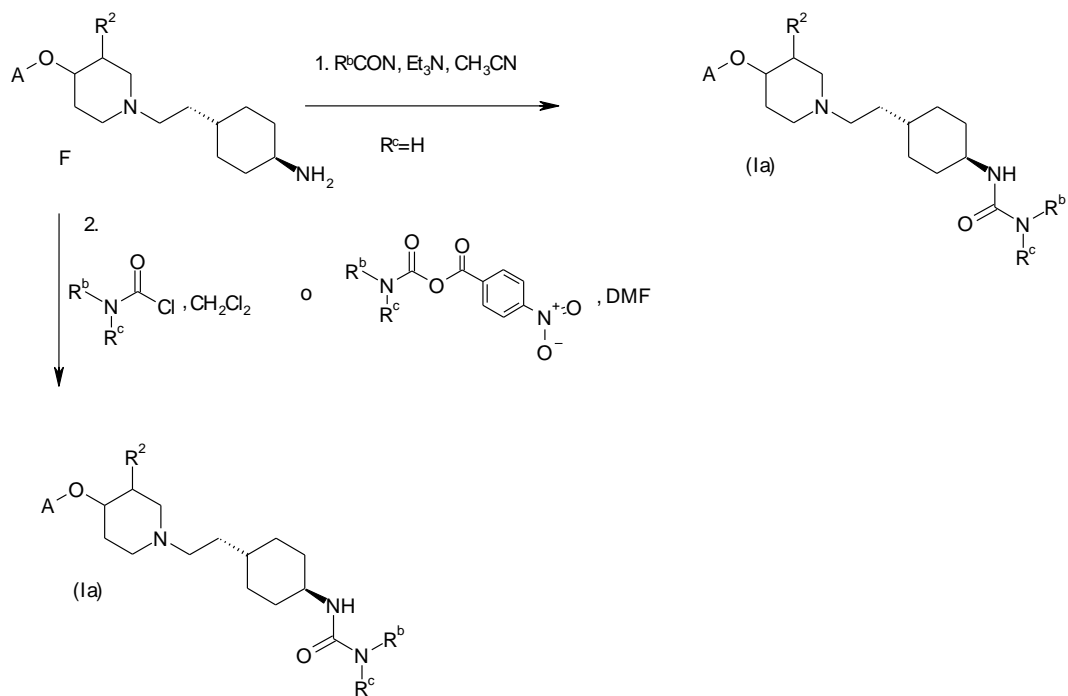
Esquema 4



5 Las (heteroaril- o fenoxi-piperidin-1-il)-trans-etil-ciclohexil-amidas o los derivados trans-1,4-ciclohexil-etilo de la fórmula (I) pueden obtenerse del modo representado en el esquema 4 partiendo del ácido 4-nitro-fenilacético por hidrogenación empleando un catalizador de níquel Raney. La hidrogenación con níquel conduce preferentemente al isómero trans deseado (según Wustrow y col., J. of Med. Chem. 41, 760-771, 1998). El éster etílico puede obtenerse con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica ya conocen y se describen en la bibliografía técnica reseñada (p.ej. por tratamiento con etanol en presencia de un ácido, p.ej. el HCl) y el diastereoisómero puro deseado puede resolverse a partir de la mezcla cis/trans por cristalización en forma de sal HCl. Se obtiene el cloruro del trans-amino-éster G. Por reacción con dicarbonato de tert-butilo en presencia de una base del tipo trietilamina y un catalizador del tipo dimetilaminopiridina y reducción con hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H) en un disolvente apropiado, p.ej. tolueno, a -78 °C se obtiene el aldehído H, que se emplea sin purificación para el paso siguiente. Por aminación reductora del aldehído H con compuestos aril- o heteroaril-piperidin-4-iloxi de la fórmula D, que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por los métodos descritos en las referencias, por métodos descritos en esta patente o por métodos ya conocidos de química orgánica, en presencia de un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano y un agente reductor, por ejemplo el triacetoxi-borhidruro sódico, se obtiene el compuesto intermedio J. Por eliminación del grupo protector Boc en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado, p.ej. THF, se obtiene el compuesto intermedio trans-amino-ciclohexil-etilo K (normalmente en forma de sal TFA). La reacción del compuesto intermedio amina K con ácidos carboxílicos (que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica) se ha descrito en numerosos artículos de la bibliografía técnica (p.ej. Comprehensive Organic transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede llevarse a cabo empleando agentes de adición, tales como el N,N-carbonyldiimidazol (CDI) o el tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), en un disolvente apropiado, p.ej. dimetilformamida (DMF) o dioxano en presencia de una base (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), obteniéndose los compuestos de la fórmula (I). En otros casos puede utilizarse el cloruro de ácido en presencia de una base (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), en un disolvente del tipo diclorometano.

30

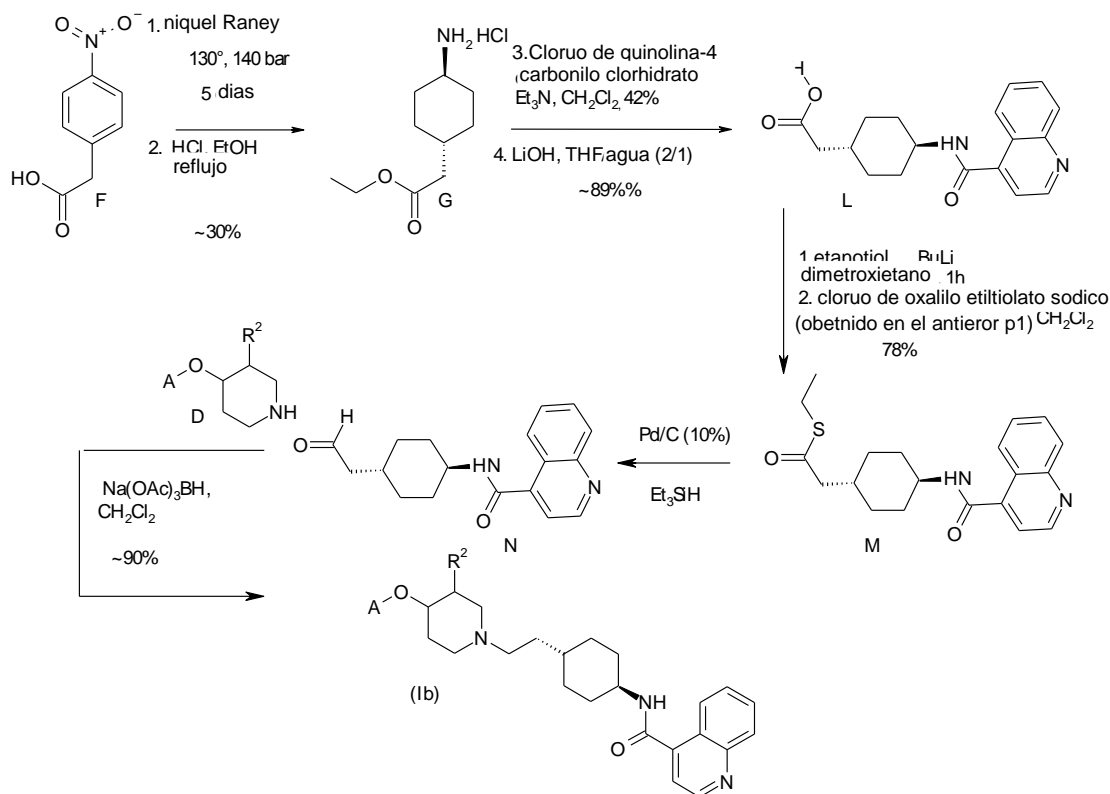
Esquema 5



5 En otras formas de ejecución se puede hacer reaccionar también el compuesto intermedio K con un isocianato (cuando $R^c = \text{H}$) o un compuesto intermedio reactivo ($R^c \neq \text{H}$), por ejemplo un cloruro de ácido adecuado o un para-nitro-carbamato obtenido por métodos ya conocidos de química orgánica en presencia de un disolvente apropiado, p.ej. acetonitrilo o diclorometano, en presencia de una base (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina), obteniéndose un compuesto de la fórmula (Ia) del modo descrito en el anterior esquema 5.

10

Esquema 6

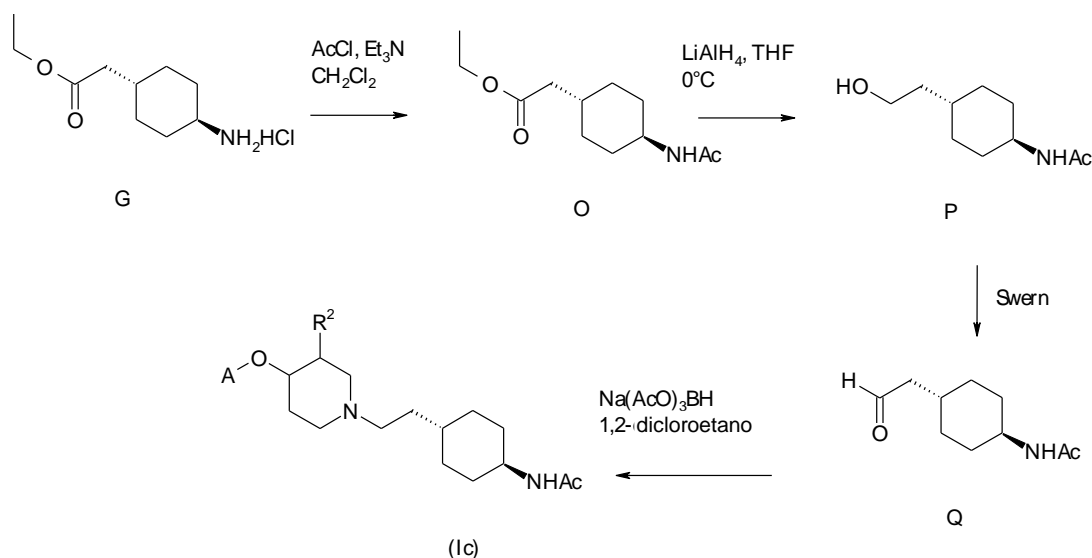


5 En algunas formas de ejecución pueden hacerse reaccionar los compuestos de aril- o heteroaril-piperidin-4-iloxi de la fórmula D mediante un paso de aminación reductora con un aldehído más transformado N según el esquema 6.

10 En algunos casos se emplea la [4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolina-4-carboxílico. La obtención de la [4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolina-4-carboxílico N se describe en el esquema 6 partiendo del ácido 4-nitro-fenilacético F que se hidrogena del modo que ya se ha descrito en el esquema 3 empleando níquel Raney y obteniendo el cloruro del éster trans-amino-etilo G del modo ya descrito en el esquema 3. En este caso, en lugar de hacer reaccionar el compuesto G con dicarbonato de tert-butilo, se puede hacer reaccionar el clorhidrato de la amina con el cloruro de quinolina-4-carbonilo en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente, por ejemplo el diclorometano, para obtener el trans-{4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acetato de etilo. Por hidrólisis del grupo funcional éster en condiciones ácidas o básicas, por ejemplo en hidróxido de litio, en una mezcla de disolventes del tipo THF:agua se obtiene el correspondiente ácido carboxílico L. La obtención de los derivados ácidos con el fin de realizar reducción ya sea conocida en la bibliografía técnica (p.ej. T. Fukuyama y col., Synthesis 8, 1121-1123, 2000). En este caso, la reacción del ácido carboxílico con etiltiolato sódico obtenido previamente a partir de etanotiol y una base por ejemplo el butil-litio, en un disolvente del tipo dimetoxietano, permite obtener el trans-{4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-tioacetato de S-etilo M, que puede reducirse con paladio sobre carbón y trietilsilano en una mezcla de disolventes, por ejemplo acetona/cloruro de metileno (1:1), para obtener la [4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido trans-quinolina-4-carboxílico deseada N, que puede utilizarse en una aminación reductora empleando un agente reductor del tipo triacetoxi-borhidruro sódico, en un disolvente del tipo diclorometano, para obtener directamente la (4-{2-[(heteroaril- o fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-quinolina-4-carboxílico (Ib).

25

Esquema 7



5 Los derivados amida de ácido acético de la estructura (Ic) pueden obtenerse de modo conveniente con arreglo al es-
 quema 7 partiendo del compuesto G. El orden de la reacción implica en un primer paso el tratamiento del compuesto
 G con AcCl en presencia de una base, por ejemplo la Et₃N, en un disolvente del tipo CH₂Cl₂, para obtener un
 compuesto de la fórmula O. Por reducción con un agente del tipo LiAlH₄ en un disolvente, por ejemplo el CH₂Cl₂, a 0
 °C se obtiene un compuesto de la fórmula P. Entre las diversas condiciones de oxidación ya conocidas de la
 10 bibliografía técnica, la oxidación de Swern (A. Mancuso, D. Swern, Synthesis 165-185, 1981) del alcohol P
 proporciona el compuesto intermedio Q. Por reacción del aldehído Q con una piperidina adecuadamente apropiada
 en presencia de un agente reductor, por ejemplo el Na(AcO)₃BH, en un disolvente, por ejemplo el 1,2-dicloroetano,
 se obtienen compuestos de la fórmula (Ic).

15 La capacidad de los compuestos de fijarse sobre los receptores de la 5-HT_{2A}, D₃ y D₂ se determina empleando la
 fijación de radioligandos sobre receptores clonados expresados selectivamente en células HEK-293 EBNA.

Preparación de membrana para los receptores de las D₂ humana, D₃ humana y 5-HT_{2A} humana

20 Se transfectan de modo transitorio las células HEK-293 EBNA con plásmidos de expresión que codifican a los recep-
 tores de la dopamina D₂ o D₃ dopamina humana o de la serotonina 5-HT_{2A} humana, respectivamente. Se recolectan
 las células al cabo de 48 h de la transfección, se lavan tres veces con PBS frío y se almacena a -80 °C antes del
 uso. Se suspende el culote en tampón Tris-HCl 50 mM frío que contiene EDTA 10 mM (pH 7,4) y se homogeneiza
 en un Polytron (Kinematica AG, Basilea, Suiza) a 12.000 rpm durante 20-30 s. Después de la centrifugación a
 48.000 X g a 4°C durante 30 min se suspende de nuevo el culote en tampón Tris-HCl 10 mM enfriado que contiene
 25 EDTA 0,1 mM (pH 7,4), se homogeneiza y se centrifuga del modo indicado antes. Se suspende de nuevo este culote
 en un volumen menor de tampón Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo que contiene EDTA 0,1 mM (pH 7,4) y se
 homogeneiza en un Polytron a 12.000 rpm durante 20-30 s. Se determina el contenido de proteína de este material
 homogeneizado con el ensayo de proteínas Bio-Rad (Bradford) (Biorad Laboratories GmbH, Munich, Alemania)
 siguiendo las instrucciones del fabricante, empleando como patrón la gamma-globulina. Se almacena este material
 30 homogeneizado a -80 °C en partes alícuotas y se descongela inmediatamente antes del uso.

Condiciones de ensayo de fijación de radioligando

35 Se descongelan a t.amb. partes alícuotas de las preparaciones de membrana, se suspenden de nuevo en el tampón
 de ensayo (D₂, D₃: 50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, pH = 7,4; 5-
 HT_{2A}: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, pH = 7,4), se homogeneizan en un Polytron a 12.000 rpm
 durante 20-30 s y se ajustan a una concentración final de aproximadamente 7,5 µg de proteína/hoyo (D₂, D₃) y 15 µg
 de proteína/hoyo (5-HT_{2A}), respectivamente.

40 Se determina la afinidad de fijación (K_i) de los compuestos empleando la fijación de radioligandos. Se incuban las
 membranas en un volumen total de 200 µl con una concentración fija de radioligando (concentración final
 aproximadamente = 0,7 nM de espiperona-[H³] para la D₂, 0,5 nM espiperona-[H³] para la D₃ y 1,1 nM de
 quetanserina-[H³] para la 5-HT_{2A}) y diez concentraciones del compuesto a ensayar que se sitúan entre 10 µM y 0,1
 nM a t.amb. durante 1 h. A final de la incubación, se filtran las mezclas reaccionantes a través de microplacas
 45 blancas Unifilter de 96 hoyos con filtros GF/C fijados (Packard BioScience, Zürich, Suiza; preincubadas durante 1 h

en 0,1% polietilenimina (PEI) en tampón de ensayo) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lava 3 veces con tampón de ensayo frío. Se determina la fijación no específica con mezclas de reacción de composición igual en presencia de 10 µM de espiperona sin marcar. Se añaden 45 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer, Schwerzenbach, Suiza) por hoyo, se sellan las placas, se agitan durante 20 min y se realiza un recuento durante 3 min en un contador de centelleo del tipo Topcount Microplate Scintillation Counter (Canberra Packard SA, Zürich, Suiza) con corrección de atenuación.

Cálculo de los datos

Se calcula el valor promedio del CPM de cada duplicado de una concentración de compuesto competidor (y1), después se calcula el % de fijación específica con arreglo a la ecuación $((y1 - \text{no específica})/(\text{fijación total} - \text{no específica})) \times 100$. Se registran las gráficas del % de fijación específica empleando el programa XLfit, un programa de ajuste de curvas que traza iterativamente los datos empleando el algoritmo de Levenburg Marquardt. La ecuación de análisis de competición de sitios individuales que se emplea es $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$, en la que y es el % de fijación específica, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la IC₅₀, x es el log₁₀ de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se determinan la IC₅₀ (concentración en la que se registra una inhibición del 50% de la fijación específica del radioligando) y el coeficiente de Hill. Se calcula la constante de afinidad (Ki) empleando la ecuación de Cheng-Prusoff $Ki = (IC_{50}/1+([L]/Kd))$, en la que [L] es la concentración de radioligando y Kd es la constante de disociación del radioligando en el receptor, determinada por la isoterma de saturación.

Los compuestos de la presente invención son moduladores duales selectivos de los receptores de la serotonina 5-HT_{2a} y de la dopamina D₃ como se pone de manifiesto por la siguiente tabla de actividades, en la que se recogen los valores Ki en nM de los receptores de la serotonina 5-HT_{2a}, dopamina D₃ y dopamina D₂ para algunos compuestos de la presente invención.

Tabla de actividad

Ejemplo	3	11	18	51
Ki(nM) D ₃ /5HT _{2A} /D ₂	48/22/1474	17/2/321	5/2/604	29/36/638
Ejemplo	8	13	19	62
Ki(nM) D ₃ /5HT _{2A} /D ₂	50/31/843	14/3/790	12/3/683	100/43/3323
Ejemplo	9	15	21	72
Ki(nM) D ₃ /5HT _{2A} /D ₂	14/13/574	17/2/556	3/2/697	5/9/319
Ejemplo	10	16	24	74
Ki(nM) D ₃ /5HT _{2A} /D ₂	16/22/592	11/5/553	8/3/453	208/60/3004

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos, para la fabricación de preparaciones farmacéuticas. Como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo, es posible prescindir del vehículo en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse adyuvantes, por ejemplo alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, aunque por lo general no son necesarios. Los vehículos idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención así como un proceso para la producción de tales medicamentos, que consiste en incorporar uno o más compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales a una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, tendrá que ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral se sitúa entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida la dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un humano adulto que pese 70 kg se situará por tanto entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg al día.

Los siguientes ejemplos se presentan para mejor esclarecimiento de la invención.

Ejemplo 1

trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico

Compuesto intermedio C

1.1 4-(4-fluor-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de trifenil-fosfina (7,7 g, 29 mmoles), en tetrahidrofurano (40 ml) se le añade el azodicarboxilato de dietilo (5,12 g, 29 mmoles) y se agita la solución durante 20 minutos. Se añade el 4-fluorfenol (3 g, 27 mmoles) y se agita la mezcla a 0°C durante 20 minutos más. Se añade la N-Boc-4-hidroxipiperidina (5,9 g, 29 mmoles) disuelta en tetrahidrofurano (20 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y se extrae la solución tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con hexano:acetato de etilo (de 1:0 a 1:1), obteniéndose 4,8 g (60%) del producto en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 296,3 (M-H⁺).

Compuesto intermedio D

1.2 4-(4-fluor-fenoxi)-piperidina

Se disuelven 2 g (7 mmoles) del 4-(4-fluor-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en diclorometano (12 ml) y se añade ácido trifluoroacético a 0 °C (6,17 ml, 54 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade lentamente el NaHCO₃ hasta pH 9 y se extrae la mezcla 3 veces con diclorometano y acetato de etilo. Se evapora el disolvente, obteniéndose 1,81 g (58,5 mmoles, 85%) de un sólido blanco, que se emplea sin purificación en los pasos siguientes. EM (m/e) = 196,3 (M+H⁺).

1.3 trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

Compuesto intermedio G

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

Paso 1

Se añade el ácido (4-nitro-fenil)-acético (50 g, 276 mmoles) a una solución agitada de 22,08 g de una solución de hidróxido sódico al 50 % en 450 ml de agua desionizada. Se trasvasa la solución amarilla transparente a un autoclave de alta presión, en el que se introducen 30 g (511 mmoles) de catalizador de níquel sobre esponja humectada con agua. Se sella el autoclave, se lava con nitrógeno y se somete a una presión de hidrógeno de 115 bar. Se agita la mezcla reaccionante y se calienta a 125 °C durante 48 h. A continuación se enfría el autoclave, se ventila y en atmósfera de nitrógeno se introducen otros 30 g (511 mmoles) del catalizador de níquel sobre esponja. Se hace un nuevo lavado del autoclave con nitrógeno, se somete a una presión de hidrógeno de 115 bar y se calienta el autoclave a 130 °C con agitación (se observa una presión máxima de 130 bar). Se continúa la hidrogenación a 130°C durante 5 días. Se enfría el autoclave, se ventila, se lava con nitrógeno, se saca su contenido y se filtra para separar el catalizador. Después de eliminar el disolvente se obtienen 74 g de material en bruto. Se utiliza el compuesto intermedio directamente en el paso siguiente sin purificación. EM (m/e) = 158,3 (M+H⁺).

Paso 2

Se ajusta una solución del ácido trans-(4-amino-ciclohexil)-acético (74 g, 476 mmoles) a pH 5 con HCl del 25 %. Se concentra la mezcla a sequedad y se seca con vacío durante una noche. Se suspende el residuo en 146 ml de una

solución etanólica 6,5 N de HCl y se añaden a la mezcla 0,6 l de etanol. Después de 4 h de reflujo se enfría la mezcla, se filtra y se seca el líquido filtrado a sequedad con vacío. Se disuelve el residuo en etanol, se trata con éter y se enfría en el frigorífico durante una noche, obteniéndose el clorhidrato del trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (19,7 g, 32% de los dos pasos) en forma de sólido blanco, que se filtra y se seca con vacío. EM (m/e) = 186,1 (M+H⁺).

Compuesto intermedio H

Paso 1

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

A una solución de trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (1,28 g, 7 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añaden el dicarbonato de di-tert-butilo (2,26 g, 10 mmoles), trietilamina (0,699 ml, 7 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,042 ml, 0,35 mmoles). Se agita la mezcla durante 8 h hasta que la cromatografía de capa fina (CCF) indica que la reacción ha finalizado. Se añade agua y se extrae la solución tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice con hexano: acetato de etilo (de 4:2 a 3:2), obteniéndose 1,2 g (60%) del producto en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 284,4 (M-H⁺).

Paso 2

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

A una solución de trans-(4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-acetato de etilo (1,04 g, 4 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añade a -78 °C una solución 1,2 M de DIBAL-H (5,1 ml, 6 mmoles) en tolueno. Se agita la mezcla a -78 °C hasta que después de 0,5 h la CCF indica que la reacción ha finalizado. Se añade agua y se extrae la solución tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se utiliza el producto en bruto sin purificación en el paso siguiente. EM (m/e) = 242,3 (M+H⁺).

Compuesto intermedio J

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

Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de 4-(4-fluorfenoxi)-piperidina (0,150 g, 0,485 mmoles), trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo (0,117 g, 0,48 mmoles) en 1, 2 dicloroetano (3 ml) y metanol (0,500 ml), se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,175 g, 0,829 mmoles) y se agita la solución resultante durante 12 horas hasta que la CCF indica que la reacción ha finalizado. Se filtra la mezcla, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando CH₂Cl₂ y después CH₂Cl₂/MeOH (1 y después 9:1). Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 0,176 g (0,45 mmoles, rendimiento = 92,5 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 393,4 (M+H⁺).

Compuesto intermedio K

1.4 trifluoroacetato de la trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina

Se disuelven 0,155 g (0,368 mmoles) de trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo en diclorometano (2 ml), se les añade a 0°C el ácido trifluoroacético (0,230 ml, 3 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade lentamente el NaHCO₃ hasta pH 9 y se extrae la mezcla 3 veces con diclorometano y acetato de etilo. Se evapora el disolvente, obteniéndose 0,160 g (0,368 mmoles, 100%) de un sólido blanco que se emplea sin purificación en los pasos siguientes. EM (m/e) = 321,4 (M+H⁺).

1.5 trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico

Se agitan el ácido 1H-indol-2-carboxílico (0,006 g, 0,037 mmoles), tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,011 g, 0,034 mmoles) y 0,02 ml (0,102 mmoles) de N-etildisopropilamina en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente durante 0,5 h y se les añade la sal del ácido trifluoroacético de la trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (0,015 g, 0,034 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentra la mezcla a sequedad y se recoge el residuo en metanol y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua. Se reúnen las fracciones que contienen producto, se concentran a presión reducida, obteniéndose 0,009 g de un sólido blanco mate (0,019 mmoles, 52,4%). EM (m/e) = 464,2 (M+H⁺).

Según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 se obtienen otros derivados de la correspondiente trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y del ácido correspondiente. Abarcan a los compuestos de los ejemplos de 1 a 7.

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
1	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico	463,5	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 1H-indol-2-carboxílico	464,2
2	(trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico	432,6	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico	433,4
3	N-(trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	406,53	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 3-metoxi-propiónico	407,4
4	4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	459,0	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 4-cloro-benzoico	459,4
5	N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida	506,6	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoico	507,2
6	(trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	388,5	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido ciclopropanocarboxílico	389,3
7	N-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metanosulfonil-benzamida	502,6	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 4-metanosulfonil-benzoico	503,1

Ejemplo 8

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

- 5 Se suspende la trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio K, ejemplo 1.4) (0,120 g, 0,276 mmoles) en diclorometano (2,4 ml), se añade la trietilamina (0,964 ml, 0,690 mmoles) y después el cloruro de acetilo (0,021 ml, 0,303 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que la CCF indica que la reacción ha finalizado. Se elimina el disolvente, se añade la DMF (0,8 ml) y se purifica la solución por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (0,05% de Et₃N). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a presión reducida, obteniéndose 0,016 g de un sólido blanco mate (0,045 mmoles, 16,3%). EM (m/e) = 363,3 (M+H⁺).

Ejemplo 9

- 15 trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea

Se suspende la sal del ácido trifluoroacético de la trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio K, ejemplo 1.4) (0,030 g, 0,07 mmoles) en acetonitrilo (0,600 ml), se le añade el isocianato de 4-clorofenilo (0,012 g, 0,077 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que la CCF indica que la reacción ha finalizado. Se elimina el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía eluyendo con diclorometano/metanol (de 1/0 a 9/1). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a presión reducida, obteniéndose 0,020 g de un sólido blanco (0,042 mmoles, 60 %). EM (m/e) = 474,1 (M+H⁺).

- 25 Según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 9 se obtienen otros derivados de la correspondiente trans-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-il}-(4-fluor-fenil)-metanona y del correspondiente isocianato. Abarcan los ejemplos 9 y 10.

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
9	1-(4-cloro-fenil)-3-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea	474,02	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina e isocianato de 4-clorofenilo	474,1
10	1-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea	453,6	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina e isocianato de p-tolilo	454,5

Ejemplo 11

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

5 Compuesto intermedio J

11.3 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

Con arreglo al procedimiento de síntesis del compuesto intermedio J, ejemplo 1, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidina (compuesto intermedio D, ejemplo 1.2) (0,600 g, 1,7 mmoles), trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo (0,506 g, 2 mmoles) (compuesto intermedio H, ejemplo 1) y triacetoxiborhidruro sódico (0,666 g, 3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml). Se filtra la mezcla, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando CH₂Cl₂ y después CH₂Cl₂/MeOH (1 y 9:1). Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 0,696 g (1,53 mmoles, rendimiento = 87,5 %) de un sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 467,3 (M+H⁺).

15 Compuesto intermedio K

11.4 sal del ácido trifluoracético de la trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina

Con arreglo al procedimiento de síntesis del compuesto intermedio K, ejemplo 1.4, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de 0,695 g (1,48 mmoles) del trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo en diclorometano (8 ml) y ácido trifluoracético (1,05 ml, 14 mmoles), obteniéndose 0,603 g (1,3 mmoles, 84,1%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco que se emplea sin purificación en los pasos siguientes. EM (m/e) = 355,3 (M+H⁺).

25 11.5 trans-(4-{2[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

Se agitan el ácido quinolina-4-carboxílico (0,020 g, 0,115 mmoles), tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,035 g, 0,106 mmoles) y 0,05 ml (0,318 mmoles) de N-etildiisopropilamina en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente durante 0,5 h y se les añade la sal del ácido trifluoracético de la trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (0,050 g, 0,106 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentra la mezcla a sequedad, se recoge el residuo en metanol y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a presión reducida, obteniéndose 0,054 g de un sólido blanco mate (0,101 mmoles, 54,9%). EM (m/e) = 510,2 (M+H⁺).

35 Según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 11.5 se obtienen otros derivados de la correspondiente sal del ácido trifluoracético de la trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y el correspondiente. Abarcan los ejemplos de 11 a 18.

Ej . n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
11	trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico	510,2	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido quinolina-4-carboxílico	510,4
12	N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metanosulfonil-benzamida	537,09	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 4-metanosulfonil-benzoico	538,2
13	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	440,9	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 3-metoxi-propiónico	441,0
14	4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	493,45	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 4-cloro-benzoico	493,1
15	trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	467,02	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido tetrahidropirano-4-carboxílico	467,0
16	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida	541,06	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico	541,1
17	trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	422,9	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido ciclopropanocarboxílico	423,3
18	N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida	410,9	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido propiónico	411,0

Ejemplo 19

N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

- 5 Con arreglo a la síntesis de la N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y cloruro de acetilo EM (m/e) = 397,0 (M+H⁺).

Ejemplo 20

- 10 trans-1-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-cloro-fenil)-urea
 Con arreglo a la síntesis de la trans-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea (ejemplo 9) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-1-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina e isocianato de 4-clorofenilo. EM (m/e) = 508,3 (M+H⁺).
- 15 Según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 20 se obtienen otros derivados de la correspondiente trans-1-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina y del correspondiente isocianato. Abarcan a los ejemplos 20 y 21.

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
20	1- trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-cloro-fenil)-urea	508,4	trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina e isocianato de 4-clorofenilo	508,3
21	1- trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea	488,05	trans-4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina e isocianato de p-tolilo	488,2

Ejemplo 22

trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico

5 Compuesto intermedio J

22.3 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

10 Con arreglo a la síntesis del trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo (compuesto intermedio J, ejemplo 1.3) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2,4-difluor-fenoxi)-piperidina y del trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo con triacetoxiborhidruro sódico en 1,2-dicloroetano. EM (m/e) = 439,4 (M+H⁺).

Compuesto intermedio K

15 22.4 trans-4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina; compuesto con ácido trifluor-acético

Con arreglo a la síntesis de la trans-4-{2-[4-(4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 1.4) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo y ácido trifluoroacético. EM (m/e) = 339,3 (M+H⁺).

20 22.5 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico

25 Con arreglo a la síntesis de la trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la sal del ácido trifluoroacético de la trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina y ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico empleando el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N-etildiisopropilamina en DMF. Se recoge el residuo en metanol y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua. EM (m/e) = 451,3 (M+H⁺).

30 Según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 39 se obtienen otros derivados de la correspondiente trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina y el ácido correspondiente. Abarcan los ejemplos de 22 a 24.

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
22	trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	450,5	sal del ácido trifluoracético de la trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina y ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	451,3
23	trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico	493,6	sal del ácido trifluoracético de la trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina y ácido quinolina-6-carboxílico	494,5
24	trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico	493,5	sal del ácido trifluoracético de la trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina y ácido quinolina-4-carboxílico	494,4

Ejemplo 25

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

Con arreglo a la síntesis de la N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la sal del ácido trifluoracético de la trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)amina y cloruro de acetilo. EM (m/e) = 381,3 (M+H⁺).

Ejemplo 26

trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

Compuesto intermedio C

26.1 4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el 2-5-difluorbenzonitrilo (1,00 g, 7,2 mmoles) a una mezcla agitada de hidruro sódico (del 55%, 207 mg, 9 mmoles) en DMF (10 ml). Se añade en porciones el 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,32 g, 17 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 50 °C durante varias horas y después se reparte entre H₂O y EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de NH₄Cl y salmuera y se seca con MgSO₄. Por evaporación del disolvente se obtienen 2,24 g (97,2%, 7 mmoles) de un sólido ligeramente marrón. EM (m/z) = 321,1 (M+H⁺).

Compuesto intermedio D

26.2 clorhidrato del 5-fluor-2-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo

Se trata una solución de 4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,2 g, 0,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) con una solución sat. de HCl en Et₂O (10 ml). Después de 3 h se recoge el sólido formado por filtración y se lava con Et₂O, obteniéndose 1,7 g (95%, 0,68 mmoles) de un sólido ligeramente marrón. EM (m/z) = 221,3 (M+H⁺).

26.3 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (1.3) partiendo del clorhidrato del 5-fluor-2-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo y trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo con triacetoxiborhidruro sódico en 1,2-dicloroetano. EM (m/e) = 446,3 (M+H⁺).

26.4 compuesto del ácido trifluoracético con trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (1.4) partiendo del trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo y ácido trifluoracético. EM (m/e) = 346,2 (M+H⁺).

26.5 (4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1 (1.5) a partir de la sal del ácido trifluoracético del trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido ciclobutanocarboxílico empleando el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N-etildiisopropilamina en DMF. Se recoge el residuo en metanol y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua. EM (m/e) = 428,0 (M+H⁺).

Aplicando el mismo procedimiento se obtienen otros derivados del correspondiente trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y el ácido correspondiente. Abarcan los ejemplos de 26 a 33.

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
26	trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	427,5	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido ciclobutanocarboxílico	428,0
27	trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	457,5	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido tetrahidropirano-4-carboxílico	458,3
28	4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	484,0	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido 4-clorobenzoico	484,3
29	N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-benzamida	479,6	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido 4-metoxibenzoico	480,3
30	N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	413,5	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido 3-metoxipropiónico	414,3
31	trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	431,5	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido ciclopropanocarboxílico	432,2
32	trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico	427,5	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido 2-metilciclopropanocarboxílico	428,4
33	trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico	455,6	trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y ácido tiofeno-2-carboxílico	456,3

10 Ejemplo 34

Trans-N-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida
Con arreglo a la síntesis de la N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir la sal del ácido trifluoracético del trans-2-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-fluor-benzonitrilo y cloruro de acetilo EM (m/e) = 381,3 (M+H⁺).

15 Ejemplo 35

trans-N-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado como producto secundario de la reacción de la sal del ácido trifluoracético de la trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y cloruro de acetilo (ejemplo 34) EM (m/e) = 442,3 (M+H⁺).

20

Ejemplo 36

trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

- 5 Con arreglo a la síntesis de la trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 1) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido ciclobutanocarboxílico empleando el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y la N-etildiisopropilamina en DMF. Se recoge el residuo en metanol y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua. EM (m/e) = 453,0. (M+H⁺).

10

Aplicando el mismo procedimiento se obtienen otros derivados de la correspondiente trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y del correspondiente ácido. Abarcan los ejemplos de 36 a 39.

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
36	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	453,4	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido ciclobutanocarboxílico	453,0
37	trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	457,4	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido 3-metoxi-propiónico	457,2
38	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico	481,4	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tiofeno-2-carboxílico	481,1
39	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	483,4	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	483,3

Ejemplo 40

N-trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

- 15 Con arreglo a la síntesis de la N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción de trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y cloruro de acetilo. EM (m/e) = 415,3 (M+H⁺).

Ejemplo 41

trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

- 20 Con arreglo a la síntesis del ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y el ácido ciclobutanocarboxílico. Por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e) = 471,0 (M+H⁺).

25

Aplicando el mismo procedimiento se han sintetizado otros derivados. Abarcan los ejemplos de 41 a 45.

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
41	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	471,4	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido ciclobutanocarboxílico	471,0

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
42	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico	487,4	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico	487,2
43	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	501,4	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	501,4
44	N-trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	475,4	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido 3-metoxi-propiónico	475,1
45	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico	499,4	trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tiofeno-2-carboxílico	499,4

Ejemplo 46

N-trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Con arreglo a la síntesis de la N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y cloruro de acetilo. EM (m/e) = 432,3 (M+H⁺).

5

Ejemplo 47

trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

10 Con arreglo a la síntesis del ejemplo 19 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido ciclobutanocarboxílico. Por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e) = 439,0 (M+H⁺). Aplicando el mismo procedimiento se han sintetizado otros derivados. Abarcan los ejemplos de 47 a 50.

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
47	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	438,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido ciclobutanocarboxílico	439,0
48	trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico	454,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico	455,4
49	4-metoxi-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	490,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido 4-metoxi-benzoico	491,2

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
50	4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	494,9	trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido 4-cloro-benzoico	495,2

Ejemplo 51

trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico

- 5 Con arreglo a la síntesis del ejemplo 19 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico. Por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e) = 469,5 (M+H⁺).

Aplicando el mismo procedimiento se sintetizan otros derivados. Abarcan los ejemplos de 51 a 56.

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
51	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	468,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	469,5
52	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico	438,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido ciclobutanocarboxílico	439,0
53	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico	438,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico	439,5

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
54	4-metoxi-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	490,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido 4-metoxi-benzoico	491,2
55	4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	494,9	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido 4-cloro-benzoico	495,2
56	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico	466,5	trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y ácido tiofeno-2-carboxílico	467,2

Ejemplo 57

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

5 Con arreglo a la síntesis de la N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida (ejemplo 8) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amina y cloruro de acetilo. EM (m/e) = 399,3 (M+H⁺).

Ejemplo 58

trans-(4-{2-[4-(4-ciano-2-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico

10 Con arreglo a la síntesis del ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-{1-[2-(4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-3-fluor-benzonitrilo y ácido tiofeno-2-carboxílico. Por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua se obtiene el compuesto epigrafiado. EM (m/e) = 456,3 (M+H⁺).

Ejemplo 59

15 N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

59.1 4-(2-ciano-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

20 Se añade a temperatura ambiente el 2-fluorbenzonitrilo (2,00 g, 17 mmoles) a una mezcla agitada en atmósfera de Ar de NaH (del 60%, 793 mg, 20 mmoles) en DMF (20 ml). Se añade en porciones el 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,32 g, 17 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 50°C durante varias horas y después se reparte entre H₂O y EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de NH₄Cl y salmuera y se seca con MgSO₄. Por evaporación del disolvente se obtienen 5,65 g (rendimiento cuantitativo, 0,17 mmoles) de un aceite amarillo. EM (m/z) = 303,1 (M+H⁺).

25 59.2 clorhidrato del 2-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo

Se trata una solución de 4-(2-ciano-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,14 g, 17 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) con una solución sat. de HCl en Et₂O (20 ml). Después de 2 h se recoge el sólido formado por filtración y se lava con E₂O, obteniéndose 3,38 g (83%, 14 mmoles) de un polvo blanco. EM (m/z) = 202,2 (M+⁺).

- 5 59.3 trans-4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución del clorhidrato del 2-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo (255 mg, 1,07 mmoles) y [trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo (284 mg, 1,18 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml). Se añade el Na(AcO)₃BH (340 mg, 1,60 mmoles) y se continúa la agitación durante 24 h. Se reparte la mezcla entre H₂O y EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera.
10 Después de secar (MgSO₄) se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía (de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose 315 mg (69%, 0,74 mmoles) de un sólido blanco mate. EM (m/z) = 428,4 (M+H⁺).

59.4 clorhidrato del 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo

- 15 Se trata una solución del trans-4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo (305 mg, 0,71 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) con una solución sat. de HCl en Et₂O (2 ml). Después de 2 h se recoge el sólido formado por filtración y se lava con Et₂O, obteniéndose 249 mg (96%, 0,68 mmoles) de un polvo blanco. EM (m/z) = 328,2 (M+H⁺)

59.5 N-(trans-4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

- 20 A una solución de AcOH (21 mg, 0,34 mmoles) en DMF (3 ml) se le añaden sucesivamente TBTU (111 mg, 0,34 mmoles) y Et₃N (100 mg, 0,98 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min se añade el clorhidrato del 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo (120 mg, 0,33 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche, después se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre H₂O y EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera y se seca con MgSO₄. Por
25 evaporación del disolvente se obtienen 102 mg (84%, 0,28 mmoles) de un sólido blanco mate. EM (m/z) = 370,2 (M+H⁺).

Aplicando el mismo procedimiento se sintetizan otros derivados. Abarcan los ejemplos de 59 a 60.

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
59	N-(trans-4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	369,5	clorhidrato de 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo y ácido acético	370,2
60	(trans-4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico	482,6	clorhidrato de 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo y ácido quinolina-4-carboxílico	483,3
61	N-(trans-4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-etoxi-benzamida	475,63	clorhidrato de 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-benzonitrilo y ácido 4-etoxi-benzoico	476,1

Ejemplo 62

N-trans-4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

62.1 clorhidrato del 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-cloro-benzonitrilo

- 5 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 59.4 partiendo del 5-cloro-2-fluorbenzonitrilo. EM (m/z) = 362,3 (M+H+).

62.2 N-(trans-4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

- 10 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 59.5 a partir del clorhidrato del 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-cloro-benzonitrilo y de ácido acético. EM (m/z) = 404,5 (M+H+).

Aplicando el mismo procedimiento se sintetizan otros derivados. Abarcan los ejemplos de 62 a 64.

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado (M+H) ⁺
62	N-(trans-4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida		clorhidrato del 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-cloro-benzonitrilo y ácido acético	404,5
63	trans-(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico		clorhidrato del 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-cloro-benzonitrilo y ácido ciclopropanocarboxílico	430,5
64	trans-(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico		clorhidrato del 2-{1-[2-(trans-4-amino-ciclohexil)-etil]-piperidin-4-iloxi}-5-cloro-benzonitrilo y ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico	474,3

Ejemplo 65

- 15 N-trans-4-{2-[4-(3-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Compuesto intermedio O

- 20 (trans-4-acetilamino-ciclohexil)-acetato de etilo

Se disuelve el (trans-4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (10,0 g, 45 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml) y se le añaden Et₃N y AcCl (3,89 g, 50 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y después se lava con H₂O y salmuera. Después de secar (Na₂SO₄) se evapora el disolvente, obteniéndose 8,42 g (82 %, 37 mmoles) de un sólido blanco. EM (m/z) = 228,3 [(M+H)⁺].

- 25 Compuesto intermedio P

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

En un matraz seco se introducen el LiAlH_4 (2,10 g, 55 mmoles) y THF (150 ml). Se enfría esta mezcla a 0 °C y se le añade por goteo una solución de (trans-4-acetilamino-ciclohexil)-acetato de etilo (8,42 g, 37 mmoles) en un poco de THF. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, después se neutraliza cuidadosamente con H_2O (5,6 ml), NaOH 1 N (3 x 5,6 ml) y más H_2O (5,6 ml). Se agita la mezcla resultante durante una noche, después se separan los sólidos por filtración. Por evaporación del disolvente y secado con alto vacío se obtienen 5,25 g (76%, 28 mmoles) de un sólido ligeramente marrón. EM (m/z) = 186,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Compuesto intermedio Q

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

Se añade DMSO (3,68 g, 47 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) a -78°C a una solución agitada de cloruro de oxalilo (2,9 g, 23 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml). Se agita a -78°C durante 1 h, se añade una solución de N-[trans-4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-acetamida (2,18 g, 12 mmoles) en CH_2Cl_2 (80 ml) y después de 2 h se añade la Et_3N (7,14 g, 71 mmoles). Se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente, se diluye con H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente, obteniéndose el producto en bruto. Por cromatografía ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) se obtienen 1,75 g (81 %, 9,5 mmoles) de un sólido ligeramente marrón. EM (m/z) = 184,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20 65.1 clorhidrato del 2-cloro-6-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo

Se obtiene el clorhidrato del 2-cloro-6-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo de modo similar al descrito en el ejemplo 59.2 a partir del 2-cloro-6-fluor-benzonitrilo y 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (m/z) = 237,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 65.2 N-trans-(4-{2-[4-(3-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Se añade la N-[trans-4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida (compuesto intermedio Q, 111 mg, 0,60 mmoles) a una mezcla del clorhidrato del 2-cloro-6-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo (131 mg, 0,48 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 8 h se añade el $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (152 mg, 0,72 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 7 h más y después se trata con una solución acuosa sat. de NaHCO_3 . Por extracción con CH_2Cl_2 , secado con Na_2SO_4 , evaporación del disolvente y cromatografía (gel de sílice modificado con amino, de heptano a EtOAc) se obtienen 114 mg (59%, 0,28 mmoles) del producto en forma de sólido blanco. EM (m/z) = 404,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

35 Ejemplo 66

N-trans-(4-{2-[4-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

66.1 4-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade por goteo el DEAD (214 mg, 1,2 mmoles) a una mezcla enfriada (0 °C) de 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (206 mg, 1,0 mmol), 3-cloro-4-fluorfenol (150 mg, 1,0 mmol) y PPh_3 (332 mg, 1,3 mmoles) en THF (5 ml). Se agita la mezcla amarilla a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (de heptano a heptano: EtOAc 4:1), obteniéndose 205 mg (61%, 0,62 mmoles) del producto. Aceite viscoso amarillento. EM (m/z) = 330,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

45 66.2 N-trans-(4-{2-[4-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 65.2 partiendo del 4-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco. EM (m/z) = 397,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 67

50 N-trans-(4-{2-[4-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 66 partiendo del 2,3,4-trifluorfenol. Sólido blanco. EM (m/z) = 399,3($[\text{M}+\text{H}]^+$).

55 Ejemplo 68

(4-{2-[trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

Compuesto intermedio C

60 68.1 trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se disuelve el rac-cis-7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de tert-butilo (1 g, 5 mmoles) en dioxano (5 ml), se le añade el 2-cloro-4-fluorfenol (1,471 g, 10 mmoles) e hidróxido sódico (0,401 g, 10 mmoles). Después de un reflujo de 20 h se enfría la mezcla, se le añade cloruro amónico y se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash

con heptano/AcOEt de 1:1 a heptano/AcOEt 1:2 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido (0,778 g, rendimiento = 45 %). EM (m/e) = 404,5 (M+AcO⁻).

Compuesto intermedio D

5 68.2 sal del ácido trifluoracético del trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-3-ol
Se disuelven 0,126 g (0,36 mmoles) de trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en diclorometano (1,5 ml), se añade a 0°C el ácido trifluoracético (0,25 ml, 3 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade lentamente el NaHCO₃ hasta pH 9 y se extrae la mezcla 3 veces con diclorometano y acetato de etilo. Se evapora el disolvente, obteniéndose 0,093 g (0,26 mmoles, 71%) de un sólido blanco que se emplea sin purificación en los pasos siguientes. EM (m/e) = 246,2 (M+H⁺).

Compuesto intermedio J

15 68.3 trans-(4-{2-[(4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo
Con arreglo a la síntesis del ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la sal del ácido trifluoracético del trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-3-ol, trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo y triacetoxiborhidruro sódico. (EM (m/e) = 471,4 (M+H⁺).

Compuesto intermedio K

20 68.4 trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amina
Con arreglo al procedimiento de síntesis del compuesto intermedio K, ejemplo 1, se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-(4-{2-[(4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo en diclorometano y ácido trifluoracético. EM (m/e) = 371,3 (M+H⁺).

30 68.5 (4-{2-[trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1 a partir de la trans-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amina y el ácido quinolina-4-carboxílico con tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,035 g, 0,106 mmoles) y N-etildiisopropilamina en DMF. EM (m/e) = 527, 3 (M+H⁺).

Ejemplo 69

35 trans-(4-{2-[(3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

40 69.1 (3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
Se separan 0,700 g de trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 68.1) en Chiralpak AD empleando EtOH al 10% en heptano, obteniéndose 0,323 g de (3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. EM = 405,4 (M+AcO⁻).

45 trans-(4-{2-[(3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 69 a partir de la (3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amina y ácido quinolina-4-carboxílico con tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,035 g, 0,106 mmoles) y N-etildiisopropilamina en DMF. EM (m/e) = 526,3 (M+H⁺).

Ejemplo 70

50 trans-(4-{2-[(3S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

55 70.1 (3S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
Se separan 0,700 g de trans-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 69.1) en Chiralpak AD empleando EtOH al 10% en heptano, obteniéndose 0,322 g de (3S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. EM = 405,4 (M+AcO⁻).

60 trans-(4-{2-[(3S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico
Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 69 a partir de la (3S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amina y del ácido quinolina-4-carboxílico con tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,035 g, 0,106 mmoles) y N-etildiisopropilamina en DMF. EM (m/e) = 526,3 (M+H⁺).

65

Ejemplo 71

trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

5 Compuesto intermedio G

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

Paso 1

10 Se añade el ácido (4-nitro-fenil)-acético (0,005 g, 276 mmoles) a una solución agitada de 22,08 g de una solución de hidróxido sódico al 50 % en 450 ml de agua desionizada. Se trasvasa la solución amarilla transparente a un autoclave de alta presión, en el que se han introducido 30 g (511 mmoles) de catalizador de níquel sobre esponja humectada con agua. Se sella el autoclave, se lava con nitrógeno y se somete a una presión de 115 bar de hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante y se calienta a 125°C durante 48 h. A continuación se enfría el autoclave, se ventila y en atmósfera de nitrógeno se introducen en él otros 30 g (511 mmoles) del catalizador de níquel sobre esponja. Se lava de nuevo el autoclave con nitrógeno y se somete a una presión de 115 bar de hidrógeno y se calienta a 130°C con agitación (se observa una presión máxima de 130 bar). Se continúa la hidrogenación a 130°C durante 5 días. se enfría el autoclave, se ventila y se lava con nitrógeno, se saca su contenido y se filtra para separar el catalizador. Una vez eliminado el disolvente se obtiene un material en bruto. Se emplea el compuesto intermedio directamente para el paso siguiente sin purificación. EM (m/e) = 158,3 (M+H⁺)

Paso 2

25 Se ajusta una solución del ácido trans-(4-amino-ciclohexil)-acético (74 g, 476 mmoles) recién obtenido a pH 5 con HCl del 25 %. Se concentra la mezcla a sequedad y se seca con vacío durante una noche. Se suspende el residuo en 146 ml de una solución etanólica 6,5N de HCl y se añaden 0,6 l de etanol a esta mezcla. Después de 4 h de reflujo, se enfría la mezcla, se filtra y se seca el líquido filtrado a sequedad con vacío. Se disuelve el residuo en etanol, se trata con éter y se enfría durante una noche en el frigorífico, obteniéndose el clorhidrato del trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (19,7 g, 32% en los dos pasos) en forma de sólido blanco que se filtra y se seca con vacío. EM (m/e) = 186,1 (M+H⁺)

Compuesto intermedio L

35 ácido trans-4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acético

Paso 1

40 sal clorhidrato del {trans-4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acetato de etilo
Se disuelve una mezcla del clorhidrato del trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo (3,63 g, 17 mmoles) en diclorometano (115 ml) y se le añade el clorhidrato del cloruro de quinolina-4-carbonilo (4,184 g, 18 mmoles) al que sigue una adición lenta a 0°C de la trietilamina (11,3 ml, 81 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se separan por filtración las sales obtenidas y se extrae el líquido filtrado. Se lava la fase orgánica con NaHCO₃ y salmuera. Se secan las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose 3,8 g de un material en bruto. Por cromatografía flash con heptano/AcOEt 4:1 y después con AcOEt se obtiene un sólido que se recrystaliza en EtOAc y n-heptano para obtener el compuesto epigrafiado en forma de sólido rosa (2,72 g, rendimiento = 42 %). EM (m/e) = 341,3 (M+H⁺).

Paso 2

50 ácido trans-4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acético
Se hace reaccionar la sal clorhidrato del 4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acetato de etilo (2,7 g, 8 mmoles) con hidróxido de litio monohidratado (3,33 g, 79 mmoles) en una mezcla de agua (65 ml) y THF (130 ml) y se calienta la mezcla reflujo durante 5 horas. Se concentran 2/3 de la mezcla y se añade HCl del 37% hasta pH 7. Se concentra la mezcla a sequedad, se le añaden 30 ml de agua y se filtra la suspensión, obteniéndose un sólido que se recrystaliza en tolueno (2,2 g, rendimiento = 88,6 %). EM (m/e) = 313,1 (M+H⁺).

Compuesto intermedio M

60 trans-4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-tioacetato de S-etilo

Se añaden 2,19 g del ácido trans-4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil}-acético (7 mmoles) a 1300 ml de diclorometano. A continuación se añaden 1,8 ml de cloruro de oxalilo (21 mmoles). Se calienta la suspensión a reflujo durante 3 horas y después se concentra la mezcla turbia con vacío. Se recoge el residuo en 500 ml de diclorometano en forma de suspensión y se preparan (1,28 g, 21 mmoles) de etiltiolato sódico fresco a partir de 1,45 ml de etanotiol y 12,07 ml de butil-litio (1,6 M en tolueno) a 0°C por agitación en dimetoxietano (20 ml) a temperatura

ambiente durante 1 h. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se añade el NaHCO_3 y se extrae la fase orgánica tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas, se concentran y se cromatografía el residuo con heptano/AcOEt 1:1 y después con AcOEt, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido (1,97 g, rendimiento = 78,9 %). EM (m/e) = 357,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

Compuesto intermedio N

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

Se disuelve el trans-[4-[(quinolina-4-carbonil)-amino]-ciclohexil]-tioacetato de S-etilo (1,87 g, 5 mmoles) en acetona/cloruro de metileno (40/40 ml), se añaden 0,8 g de tamices moleculares a la mezcla y se agita la solución durante 0,5 h. Después se añaden 0,558 g (1 mmol) de paladio al 10 % sobre carbón activo y después 1,25 ml (8 mmoles) de trietil-silano. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 h y se le añaden otros 0,558 g (1 mmol) de paladio al 10 % sobre carbón activo y 1,25 ml (8 mmoles) de trietil-silano y se continúa la agitación durante una hora más. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentran las aguas madres y se cromatografían empleando heptano/AcOEt 1:1 y después AcOEt, obteniéndose 1,1 g (37,1 mmoles, rendimiento = 70,8 %) del compuesto final. EM (m/e) = 297,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

15

Trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

Se disuelve la 4-(4-fluor-fenoxi)-piperidina (compuesto intermedio D, ejemplo 1) (0,015 g, 0,076 mmoles) en 1,2-diclorometano (0,300 ml) y se le añade la trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolina-4-carboxílico (0,025 g, 0,084 mmoles). Se añade el metanol (0,100 ml) para mejorar la solubilidad y se agita la mezcla durante una noche. Se añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,029, 0,137 mmoles) a la solución transparente, que se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Se concentra la mezcla a sequedad, se recoge el residuo en metanol y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/ agua. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a presión reducida, obteniéndose 0,034 g de un sólido blanco (0,07 mmoles, 93%). EM (m/e) = 476,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25

Según el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 71 se obtienen otros derivados de la correspondiente trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolina-4-carboxílico y del correspondiente compuesto de piperidin-4-iloxi-fenilo o -heteroarilo, obtenido por los métodos expuestos en esta solicitud de patente.

30

Ej. nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM hallado ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺
71	trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico	475,6	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolina-4-carboxílico y 4-(4-fluor-fenoxi)-piperidina	476,2
72	trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico	526,5	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolina-4-carboxílico y 4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidina	526,5
73	trans-(4-{2-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico	505,06	trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-amida del ácido quinolina-4-carboxílico y 4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidina	505,3

Ejemplo 74

(trans-4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 59 partiendo de la 4-(piperidin-4-iloxi)-piridina (CAS nº 224178-65-8) y efectuando la reacción de adición de amida con el ácido quinolina-4-carboxílico. Cristales anaranjados. EM (m/z) = 459,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

35

Ejemplo 75

N-(trans-4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 59 partiendo de la 3-(piperidin-4-iloxi)-piridina (CAS nº 310881-48-2) y efectuando la reacción de adición de amida con el ácido acético. Sólido blanco mate. EM (m/z) = 346,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

40

45

Ejemplo A

Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	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

- 5 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

10 Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

15 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
carbonato sódico, hasta	pH final de 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Ejemplo D

- 20 Pueden fabricarse por un método convencional cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
cápsula de gelatina:	
gelatina	75,0 mg

ES 2 401 663 T3

glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
amarillo de óxido de hierro	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda rellenas con arreglo a los procedimientos habituales.

5 Ejemplo E

Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

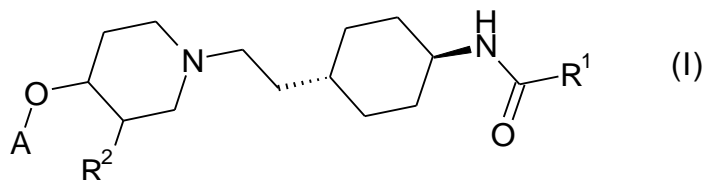
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I:



5 en la que:

A es fenilo opcionalmente sustituido por uno o mas halógeno, ciano, o alquilo C₁₋₆ sustituido por ciano o A es piridinilo;

10 R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, alcoxi C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido por halógeno,
o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por uno o más R^a,
o es heterocicloalquilo de 5 a 12 eslabones 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 12 eslabones opcionalmente sustituido por uno o más R^a,
15 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 por uno o más R^a,
en el que R^a se elige entre:

20 halógeno,
-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,
ciano,
oxo,
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por arilo, que está sustituido por halógeno,
haloalquilo C₁₋₆,
haloalcoxi C₁₋₆,
25 alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆,
-NH(CO)-alquilo C₁₋₆,
heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, o
heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ u oxo;

30 R² es H u OH;
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos o alcoxi C₁₋₆.

35 3. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

40 N-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
N-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
N-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
45 N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
50 N-trans(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans(4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
55 N-trans(4-{2-[4-(3-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans(4-{2-[4-(3-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
N-trans(4-{2-[4-(2,3,4-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida; y
N-(trans-4-{2-[4-(piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida.

4. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por uno o más R^a, en el que R^a es alquilo C₁₋₆.

5. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuesto se eligen entre el grupo formado por:
 trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico; y
 trans-(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

6. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ es heterocicloalquilo de 5 a 12 eslabones.

7. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico; y
 trans-(4-{2-[4-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico.

8. Los compuestos de la fórmula I según una la reivindicación 1, en los que R¹ es arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a, en el que R^a se elige entre halógeno, alcoxi C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆ y heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆.

9. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 8, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metanosulfonil-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metanosulfonil-benzamida;
 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzamida;
 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-benzamida;
 4-metoxi-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,6-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-metoxi-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida; y
 N-trans-(4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-etoxi-benzamida.

10. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es heteroarilo de 5 a 12 eslabones.

11. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

trans-(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,4-difluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2-ciano-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;

trans(4-{2-[4-(2,6-dicloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,4,5-trifluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(4-ciano-2-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 5 trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[(3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[(3S,4S)-4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-3-hidroxi-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 10 trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans(4-{2-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico; y
 trans(4-{2-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico.

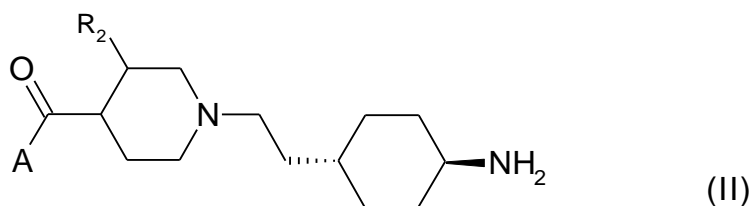
12. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es -NR^bR^c en el que R^b es H y R^c es H, arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a, en el que R^a es halógeno o alquilo C₁₋₆.

13. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, dichos compuestos se eligen entre el grupo formado por:

1-(4-cloro-fenil)-3-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea;
 1-trans(4-{2-[4-(4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea;
 1-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-p-tolil-urea; y
 1-trans(4-{2-[4-(2-cloro-4-fluor-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-cloro-fenil)-urea.

14. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, que consiste en los pasos siguientes:

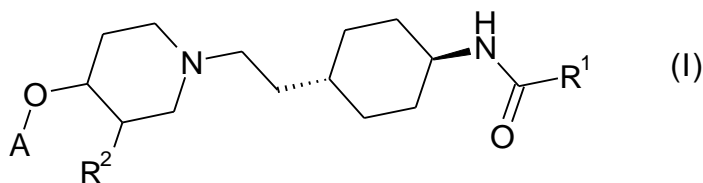
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



con un ácido de la fórmula III:

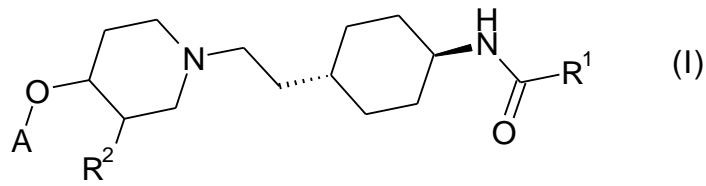


en presencia de un reactivo de adición para obtener un compuesto de la fórmula I:



en las que A y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido por halógeno,

o es cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido por uno o más R^a,
 o es heterocicloalquilo de 5 a 12 eslabones 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 12 eslabones opcionalmente sustituido por uno o más R^a;
 o con un isocianato o un para-nitro-carbamato, para obtener un compuesto de la fórmula I:



en la que R^1 es $-NR^bR^c$, en el que R^b es H o alquilo C_{1-6} y en el que R^c es arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a ,

en el que R^a tiene el significado definido en la reivindicación 1,

5 y, si de desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos cognitivos, adicción a las drogas, depresión, ansiedad, dependencia de las drogas, demencias, desequilibrio de la memoria, trastornos psicóticos, incluida la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manías, depresión psicótica y psicosis que comprenden la paranoia y los delirios.

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 así como de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos, adicción a las drogas, depresión, ansiedad, dependencia de las drogas, demencias, desequilibrio de la memoria, trastornos psicóticos, incluida la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manías, depresión psicótica y psicosis que comprenden paranoia y delirios.