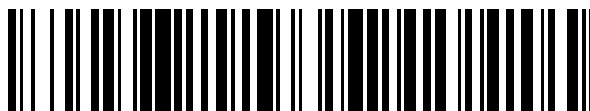


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 673**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2008 E 08775170 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2183245**

54 Título: **Moduladores duales de los receptores 5-HT<sub>2a</sub> y D<sub>3</sub>**

30 Prioridad:

**26.07.2007 EP 07113252**

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

**25.09.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOBBI, LUCA;  
JAESCHKE, GEORG;  
ROCHE, OLIVIER;  
RODRÍGUEZ SARMIENTO, ROSA MARÍA y  
STEWART, LUCINDA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

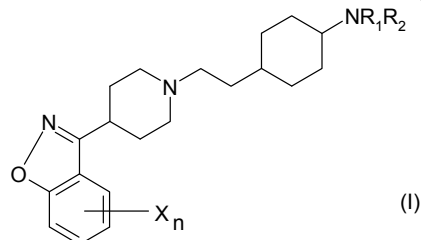
**ES 2 498 673 T3**

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

Moduladores duales de los receptores 5-HT<sub>2a</sub> y D<sub>3</sub>

La presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general (I)

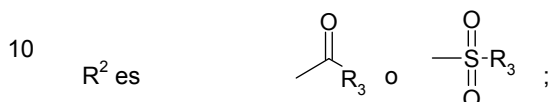


en la que:

X es independientemente halógeno, ciano; alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> o haloalquilo-C<sub>1-6</sub>;

n es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> es H o alquilo-C<sub>1-6</sub>;



R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, alqueno-C<sub>2-6</sub>, alquino-C<sub>2-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, arilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que están opcionalmente sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

halo,

ciano,

-SO<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1-6</sub>,

hidroxilo,

alquilo-C<sub>1-6</sub>,

haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,

-CO(O)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,

alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

cicloalquilo-C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y

-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> es H o alquilo-C<sub>1-6</sub> y en el que R<sup>c</sup> es H, alquilo-C<sub>1-6</sub> o arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>;

en el que R<sup>a</sup> se selecciona a partir de:

halo,

ciano,

oxo,

hidroxilo,

halobencenosulfonilo,

alquilo-C<sub>1-6</sub>

haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,

-NH(CO)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,

dialquilamino-C<sub>1-6</sub>,

-O(CO)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,

alquilosulfonilo-C<sub>1-6</sub>,

alcoxi-C<sub>1-6</sub>

haloalcoxi-C<sub>1-6</sub>,

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros

arilo,

ariloxi, o

heteroarilo de 5 a 10 miembros;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos con la fórmula (I) de acuerdo con la invención son moduladores duales de los receptores 5-HT<sub>2a</sub> de la serotonina y D<sub>3</sub> de la dopamina.

Los compuestos de la invención tienen una elevada afinidad por los receptores D<sub>3</sub> de la dopamina y 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) y son efectivos en el tratamiento de trastornos psicóticos, así como otras

enfermedades como la depresión y ansiedad, dependencia de fármacos, demencias y deterioro de la memoria. Los trastornos psicóticos engloban una serie de enfermedades, que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y otras psicosis que involucran paranoia y delirios.

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

La dopamina, un neurotransmisor catecolamina principal, está involucrado en la regulación de una serie de funciones que incluyen la emoción, conocimiento, funciones motoras y refuerzo positivo (Purves, D. *et al.*, (2004), *Neuroscience*. Sinauer, tercera edición, Sunderland, Massachusetts). Las actividades biológicas de la dopamina están mediadas por receptores acoplados a proteína G (GPCR) y, en humanos, se han identificado cinco receptores diferentes de la dopamina D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>, de los que los receptores tipo D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>) se acoplan a la proteína G G<sub>o1</sub> (Missale, C. *et al.*, (1998), Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, 78, 189-225). El receptor de dopamina D<sub>3</sub> se expresa principalmente en el nucleus accumbens (Gurevich, E. V., Joyce, J. N., (1999), Distribution of dopamine D<sub>3</sub> receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D<sub>2</sub> receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology*, 20, 60-80), y se ha propuesto que modula la ruta mesolímbica que consiste en proyecciones neuronales desde el área tegmental ventral, hipocampo y amígdala hacia el nucleus accumbens, que proyecta hacia el córtex prefrontal y cingulado, así como varios núcleos talámicos. Se cree que el circuito límbico es importante en el comportamiento emocional y por lo tanto, se ha propuesto que los antagonistas del receptor D<sub>3</sub> modulan los síntomas psicóticos como las alucinaciones, delirios y deterioro del pensamiento (Joyce, J. N. y Millan, M. J., (2005), Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discovery Today*, 1 Jul, Vol. 10, Nº 13, 917-25), ya que estos antagonistas evitan el sistema extrapiramidal estriado modulado por los D<sub>2</sub> (asociado con la inducción de EPS). Además, se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos que no han recibido tratamiento con fármacos muestran niveles alterados de la expresión del receptor D<sub>3</sub> (Gurevich, E. V. *et al.*, (1997), Mesolimbic dopamine D<sub>3</sub> receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. *Un estudio postmortem*. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54, 225-232) y de la liberación de dopamina (Laruelle, M., (2000), Imaging dopamine dysregulation in schizophrenia: implication for treatment. Presentado en el Workshop Schizophr.: Pathol. Bases and Mech. Antipsychotic Action, Chicago), indican que las anomalías de la homeostasis de la dopamina tienen un papel importante en la etiología de los síntomas esquizofrénicos.

El neurotransmisor serotonina está implicado en diferentes estados psiquiátricos, lo que incluye la esquizofrenia (Kandel, E. R. *et al.* (Eds. 2000) *Principles of Neural Science*, 3ª edición, Appleton & Lange, Norwalk, CT). La participación de la serotonina en los trastornos psicóticos se ha sugerido en múltiples estudios que incluyen el tratamiento en humanos con la droga psicotrópica ácido lisérgico (LSD; un agonista de la serotonina) que puede inducir síntomas tipo esquizofrenia como las alucinaciones (Leikin, J. B. *et al.*, (1989), Clinical features and management of intoxication due to hallucinogenic drugs. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, 4, 324-350). Además, en pacientes esquizofrénicos se ha detectado una distribución cerebral alterada de los receptores de serotonina, así como un tono serotoninérgico alterado (Harrison, P. J., (1999), Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. *Focus on dopamine (D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) and 5-HT<sub>2A</sub> receptors*. *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 38, 12-22). En mamíferos, la serotonina ejerce sus actividades biológicas a través de una familia de 14 GPCR 5-HT (Barnes, N. M., Sharp, T., (1999), A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38, 1083-1152). El receptor 5-HT<sub>2A</sub> se expresa principalmente en el córtex prefrontal y con niveles inferiores en los ganglios basales y el hipocampo en el cerebro humano (Pompeiano, M. *et al.*, (1994), Distribution of the serotonine 5-HT<sub>2</sub> receptor family mRNAs: comparison between 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors.

Brain Res. Mol. Brain Res., 23, 163-178; Pazos, A., Probst, A., Palacios, J. M., (1987), Serotonin receptors in the human brain-IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. Neuroscience, 21, 123-139), y está acoplado predominantemente a la proteína G  $G_{\alpha q}$  (Roth, B. L. *et al.*, (1998), 5-Hidroxy-tryptamine-2-family receptors (5-hidroxytryptamine<sub>2A</sub>, 5-hidroxytryptamine<sub>2B</sub>, 5-hidroxytryptamine<sub>2C</sub>): where structure meets function. Pharmacol. Ther., 79, 231-257). Estudios de ligamiento genético de un polimorfismo de 5-HT<sub>2A</sub> con la esquizofrenia (Spurlock, G. *et al.*, (1998), A family based association study of T102C polymorphism in 5HT<sub>2A</sub> and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter, Mol. Psychiatry, 3, 42-49), así como la respuesta a los fármacos antipsicóticos (Arranz, M. J. *et al.*, (2000), Pharmacogenetic prediction of clozapine response. Lancet, 355, 1615-1616), también sugieren un papel del receptor 5-HT<sub>2A</sub> en el tratamiento y la patología de la psicosis. Además, la neurotransmisión dopaminérgica parece estar bajo la regulación aferente del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (Porrás, G. *et al.*, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor subtypes modulate dopamine release induced *in vivo* by amphetamine and morphine in both the rat nucleus accumbens and striatum. Neuropsychopharmacology, 26, 311-324 - 2002). Se ha propuesto que los antagonistas totales del receptor 5-HT<sub>2A</sub> son adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con la disfunción de los sistemas dopaminérgicos. También se ha reconocido el antagonismo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> como beneficioso en el tratamiento de la psicosis (revisado en de Angelis, L., (2002), 5-HT<sub>2A</sub> antagonists in psychiatric disorders. Curr. Opin. Investig. Drugs, 3, 106-112) y además, es una de las características que definen los llamados fármacos antipsicóticos atípicos, que se caracterizan por una afinidad relativamente elevada por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> respecto del D<sub>2</sub> (Meltzer, H. Y. *et al.*, (1989), Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pKi values. J. Pharmacol. Exp. Ther., 251, 238-246).

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención tienen una elevada afinidad por los receptores D<sub>3</sub> de la dopamina y 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina, y se espera que sean efectivos en el tratamiento de trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica, y otras psicosis que involucran paranoia y delirios (Reavill-C, *et al.*, (2000), Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist, SB-277011-A. JPET 294:1154-1165; Harrison, P. J., (1999), Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) and 5-HT<sub>2A</sub> receptors. Br. J. Psychiatry Suppl., 38, 12-22; de Angelis, L., (2002), 5-HT<sub>2A</sub> antagonists in psychiatric disorders. Curr. Opin. Investig. Drugs, 3, 106-112; Joyce, J. N. and Millan, M. J., (2005), Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists as therapeutic agents. Drug Discovery Today, 1 Jul, Vol. 10, Nº 13, págs. 917-25); dependencia, abuso y abandono de drogas (Vorel, S. R. *et al.*, (2002), Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. J. Neurosci., 22, 9595-9603; Campos, A. C. *et al.*, (2003), The dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist SB277011A antagonizes nicotine-enhanced brain-stimulation reward in rat. Soc. Neurosci. Abstr., 322,8; Ashby, *et al.*, (2003), Acute administration of the selective D<sub>3</sub> receptor antagonist SB-277011-A blocks the acquisition and expression of the conditioned place preference response to heroin in male rats. Synapse, 48, 154-156); ansiedad y depresión (Reavill-C *et al.*, (2000) Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist, SB-277011-A. JPET 294:1154-1165; Drescher, K. *et al.*, (2002), *In vivo* effects of the selective dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist A-437203. Am. Soc. Neurosci., 894,6).

La WO95011680 describe heteroarilpiperidinas, pirrolidinas y piperacinas y su empleo como antipsicóticos y analgésicos.

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

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

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

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Deberá apreciarse que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones anexadas, las formas singulares "un/uno/una," y "el/la" incluye las formas plurales a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera.

"Ariilo" representa un grupo carbocíclico aromático que consiste en un anillo individual, o uno o más anillos fusionados en los que al menos un anillo es aromático en su naturaleza. Los grupos ariilo preferibles son aquellos

que poseen de 6 a 10 átomos en el anillo. Los grupos arilo preferibles incluyen fenilo y naftilo, así como aquellos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación.

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

5 “Alquilo C<sub>1-6</sub>” denota un grupo de una cadena de carbono sencilla o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, así como aquellos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación.

10 “Dialquilamino C<sub>1-6</sub>” denota un átomo de nitrógeno sustituido con dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> como se han definido anteriormente. Ejemplos de dialquilamino C<sub>1-6</sub> son dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, metiletilamino, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación.

15 “Halo” o “Halógeno” denotan cloro, yodo, flúor y bromo.

15 “Haloalquilo C<sub>1-6</sub>” denota un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> como se han definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Ejemplos de haloalquilo C<sub>1-6</sub> incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituido con uno o más átomo(s) de Cl, F, Br o I, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación. Los haloalquilos C<sub>1-7</sub> preferibles son difluoro- o trifluoro-metilo o etilo.

20 “Alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>” denota un grupo sulfonilo (SO<sub>2</sub>) que está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> como se han definido anteriormente.

25 “Alcoxi C<sub>1-6</sub>” denota un grupo en los que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente y el grupo alquilo está conectado a través de un átomo de oxígeno.

30 “Haloalcoxi C<sub>1-6</sub>” denota un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> como se han definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Ejemplos de haloalcoxi C<sub>1-6</sub> incluyen pero no se limitan a metoxi o etoxi, sustituido con uno o más átomo(s) de Cl, F, Br o I, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación. Los haloalcoxi C<sub>1-7</sub> preferibles son el difluoro- o trifluoro-metoxi o etoxi.

35 El término “alquenilo inferior” denota un grupo de carbonos ramificados o rectos que contienen de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 4, átomos de carbono, en el que al menos un enlace es un doble enlace.

El término “tioalquilo” denota el grupo –SR en el que R es un grupo alquilo como se ha definido antes.

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

45 El término “tiofenilo” tal como se usa aquí es sinónimo de “tienilo” y denota un sustituyente tiofeno, es decir, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>S.

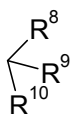
45 “Heteroarilo de 5 a 10 miembros” significa un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 10 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático y que contiene además uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O, y S, y en el que los átomos restantes en el anillo son C. El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, en los que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, amino, acetilo, -NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o bencilo sustituido con halógeno, o en la parte no aromática del anillo cíclico también por oxo, a menos que se indique específicamente de otro modo. Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, indonilo opcionalmente sustituido, isoindolilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidroindolilo opcionalmente sustituido, indazolilo opcionalmente sustituido, naftiridinilo opcionalmente sustituido, isoquinolinilo opcionalmente sustituido, carbazol-9-ilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, benzo[1,3]-dioxolilo opcionalmente sustituido, benzo[1,2,3]-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzo[b]tiofenilo opcionalmente sustituido, 9H-tioxantenilo opcionalmente sustituido, tieno[2,3-c] piridinilo opcionalmente sustituido, 3H-imidazo[4,5,b]piridinilo opcionalmente sustituido, ftalazinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, y similares o aquellos que se ejemplifican específicamente aquí. Los heteroarilos de 5 a 10 miembros preferibles son los heteroarilos de 5 o 6 miembros.

65 “Heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros” significa una porción saturada monovalente, que consiste en uno, dos o tres anillos, que incorporan uno, dos, o tres heteroátomos (elegidos de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El

heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, tioalquilo, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcocarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, o carbonilamino, a menos que se indique específicamente de otro modo. Ejemplos de porciones heterocíclicas incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, cromanilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirano, tetrahydropirano, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1-oxo-tiomorfolino, 1,1-dioxo-tio-morfolino, 1,4-diazepan, 1,4-oxazepan, así como aquellos grupos específicamente ilustrados en los ejemplos a continuación. Los heterocicloalquilos de 5 a 10 miembros preferibles son los heterocicloalquilos de 5 o 6 miembros.

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

“Oxo” denota un grupo =O.



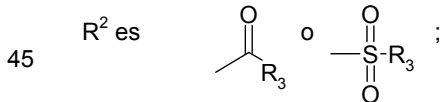
En el que R<sup>3</sup> es el grupo, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden formar un anillo saturado de 3-, 4-, 5-, o 6 miembros, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno y R<sup>10</sup> puede ser un sustituyente en el anillo formado por R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>. En tales casos R<sup>10</sup> puede ser, por ejemplo, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, y alcoxi-C<sub>1-6</sub>.

“Farmacéuticamente aceptable” como puede ser un transportador, excipiente, sal, etc. farmacéuticamente aceptable, significa farmacológicamente aceptable generalmente seguro, sustancialmente no tóxico al sujeto al que se le va a administrar el compuesto particular ni biológicamente ni de ninguna otra forma indeseable.

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

“Cantidad terapéuticamente efectiva” indica una cantidad que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto a tratar.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) aquellos compuestos en los que X es independientemente halógeno, ciano; alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> o haloalquilo-C<sub>1-6</sub>; n es 0, 1, 2 o 3; R<sup>1</sup> es H o alquilo-C<sub>1-6</sub>;



R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, alqueno-C<sub>2-6</sub>, alquino-C<sub>2-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que están opcionalmente sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

- halo,
- hidroxilo,
- alquilo-C<sub>1-6</sub>,
- haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,
- CO(O)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,
- alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,
- cicloalquilo-C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,
- heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,
- arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,
- heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y
- NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> es H o alquilo-C<sub>1-6</sub> y en el que R<sup>c</sup> es H, alquilo-C<sub>1-6</sub> o arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

en el que R<sup>a</sup> se selecciona a partir de:

halo,  
 ciano,  
 oxo,  
 hidroxí,  
 halobencenosulfonilo,  
 alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 -NH(CO)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 dialquilamino-C<sub>1-6</sub>,  
 -O(CO)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 alquilosulfonilo-C<sub>1-6</sub>,  
 alcoxi-C<sub>1-6</sub>,  
 haloalcoxi-C<sub>1-6</sub>,  
 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros  
 arilo,  
 ariloxi, o  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros;

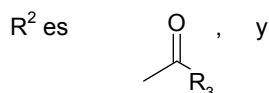
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) aquellos compuestos en los que

X es flúor o cloro;

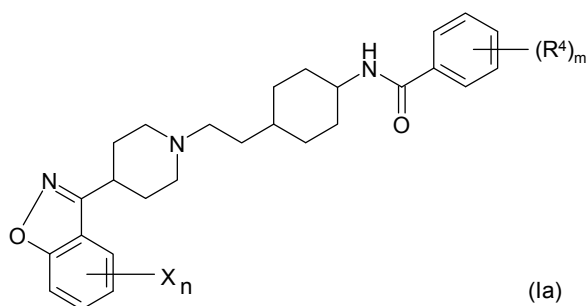
n es 0, 1 o 2;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;



en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) los compuestos de fórmula (Ia)



en la que

X es flúor o cloro;

n es 0, 1 o 2

m es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

halo,  
 ciano,  
 hidroxí,  
 alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 dialquilamino-C<sub>1-6</sub>,  
 -CO(O)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 cicloalquilo-C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y  
 -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,

en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son como se ha definido anteriormente para la fórmula (I),  
 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de fórmula (Ia) son los compuestos en los que X es flúor o cloro;

n es 1;

5 m es 0, 1 o 2;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

halo,

alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y

10 heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

en el que R<sup>a</sup> se selecciona a partir de halo, oxo, hidroxilo y alquilo-C<sub>1-6</sub>,

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (Ia) son por ejemplo los siguientes compuestos:

15 3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-benzamida

4-terc-butoxi-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,

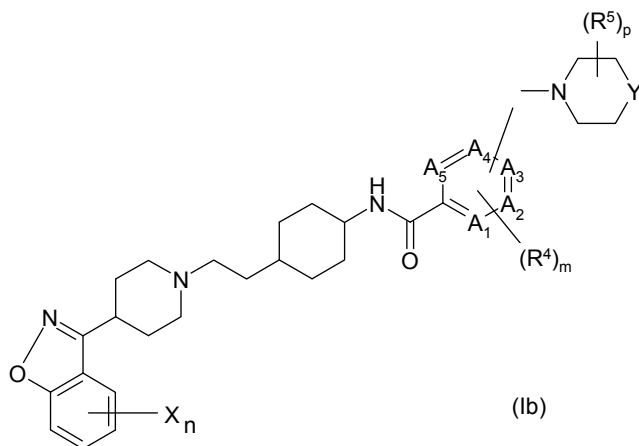
4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,

20 N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida,

trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3] dioxol-5-carboxílico, y

trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3] dioxol-5-carboxílico.

25 También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) los compuestos de fórmula (Ib):



en los que

30 X es flúor o cloro;

n es 0, 1 o 2;

m, p son independientemente el uno del otro 0, 1 o 2;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están seleccionados del grupo que consiste en:

halo,

35 ciano,

hidroxi,

alquilo-C<sub>1-6</sub>,

haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,

-CO(O)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,

40 alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

cicloalquilo-C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y

45 -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,

en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1;

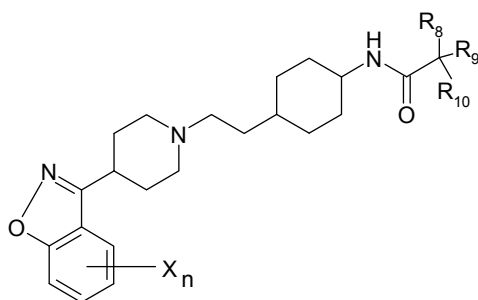
Y es oxígeno o -SO<sub>2</sub>;

uno, dos o tres de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son nitrógeno y los otros son CR<sup>6</sup>, o A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son CR<sup>6</sup> cuando cada R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno o R<sup>7</sup>; y



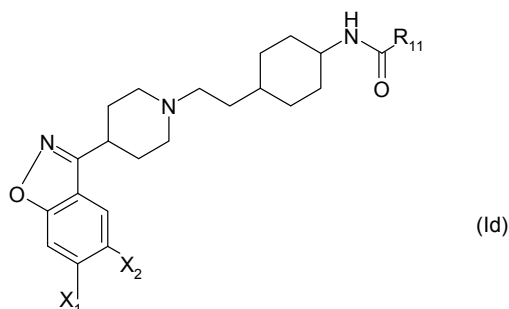
cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, alquilamino-C<sub>1-6</sub>, N,N-dialquilamino-C<sub>1-6</sub>, halo, halo-alquilo-C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi-C<sub>1-6</sub>, hetero-alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilosulfonilo-C<sub>1-6</sub>, alquilosulfanilo-C<sub>1-6</sub>, ciano; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Los compuestos preferidos de fórmula (Ib) son los compuestos en los que X es flúor; n, m son 0 o 1; p es 0;
- 10 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:  
halo,  
ciano,  
hidroxi,  
alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
15 haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,  
Y es oxígeno o -SO<sub>2</sub>-;  
uno o dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son nitrógeno y los otros son CH<sub>2</sub>;  
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (Ib) son por ejemplo los siguientes compuestos:  
N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,  
N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,  
N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida,  
25 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico,  
trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-3-carboxílico,  
trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico,  
30 3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,  
4-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,  
N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida,  
N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida,  
35 N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida,  
4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,  
4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida, y  
4-(1,1-dioxo-1,6,4-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida.
- 40 También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) los compuestos de fórmula (Ic):



(Ic)

- 45 en los que X es flúor o cloro; n es 0, 1 o 2; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> forma un anillo saturado de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno y nitrógeno;
- 50 R<sup>10</sup> puede ser un sustituyente en el anillo formado por R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, haloalquilo-C<sub>1-6</sub> y alcoxi-C<sub>1-6</sub>; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 55 También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) los compuestos de fórmula (Id):



en los que

$X_1 = H$  y  $X_2 =$  flúor o cloro; o

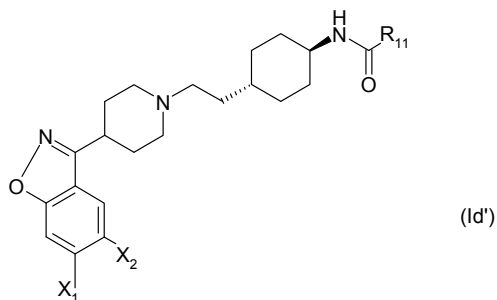
$X_2 = H$  y  $X_1 =$  flúor o cloro; y

$R^{11}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo- $C_{1-6}$  y alcoxi- $C_{1-6}$ , que están opcionalmente sustituidos por halógeno, hidroxilo, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , alcoxi- $C_{1-6}$  y  $C_{5-6}$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-6}$  o alcoxi- $C_{1-6}$ ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se le da una especial preferencia a los compuestos de fórmula (Id'):

en el que  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $R^{11}$  son como se ha definido anteriormente para la fórmula (Id) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (Id') son por ejemplo los siguientes compuestos:

4N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,  
trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico,

N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,

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

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

trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina,

trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico,

N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-acetamida,

3,3,3-trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida,

2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propionamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-2-il)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,

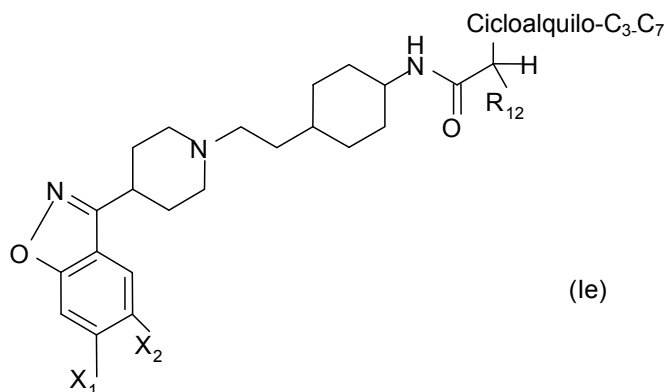
N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1,4-dioxo-spiro[4,5]dec-8-il)-

acetamida, y

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida.

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) los compuestos de fórmula (Ie):

5



en los que

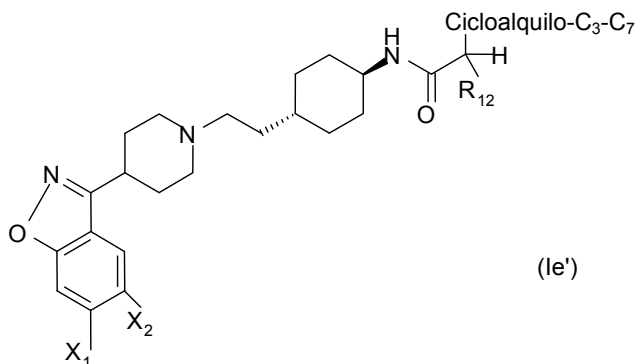
$X_1 = H$  y  $X_2 =$  flúor o cloro; o

$X_2 = H$  y  $X_1 =$  flúor o cloro; y

10  $R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$  y alcoxi- $C_{1-6}$ ; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se le da una especial preferencia a los compuestos de fórmula (Ie')

15

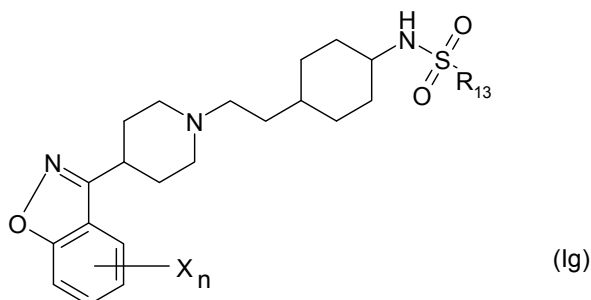


en los que  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $R^{12}$  son como se ha definido anteriormente para la fórmula (Ie) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (Ie') son por ejemplo los siguientes compuestos:  
 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico, y  
 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-trifluoro-metil-ciclobutanocarboxílico.

25

También están comprendidos por los compuestos de fórmula (I) los compuestos de fórmula (Ig):



en los que

5 X es flúor o cloro;

n es 0, 1 o 2;

R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-6</sub>, haloalquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> halo, alquilo-C<sub>1-6</sub> y alcoxi-C<sub>1-6</sub>;

10 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (Ig) son por ejemplo los siguientes compuestos:

(4-trans-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico,

4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida,

15 N-trans(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-bencenosulfona-mida, y

trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido piridina-3-sulfónico.

Se le da una especial preferencia a los siguientes compuestos:

20 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-ciano-propionamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciano-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-tetrahydro-furan-2-il-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciclopropil-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida,

25 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonilo-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida,

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,

30 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahydro-furan-2-il)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,

35 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-propionamida,

40 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,

trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico,

N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida,

45 N-trans-(4-{2-[4-(6-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) (Id'), (Ie), (Ie') y (Ig) para el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos cognitivos y adicción a drogas.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere al proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido antes.

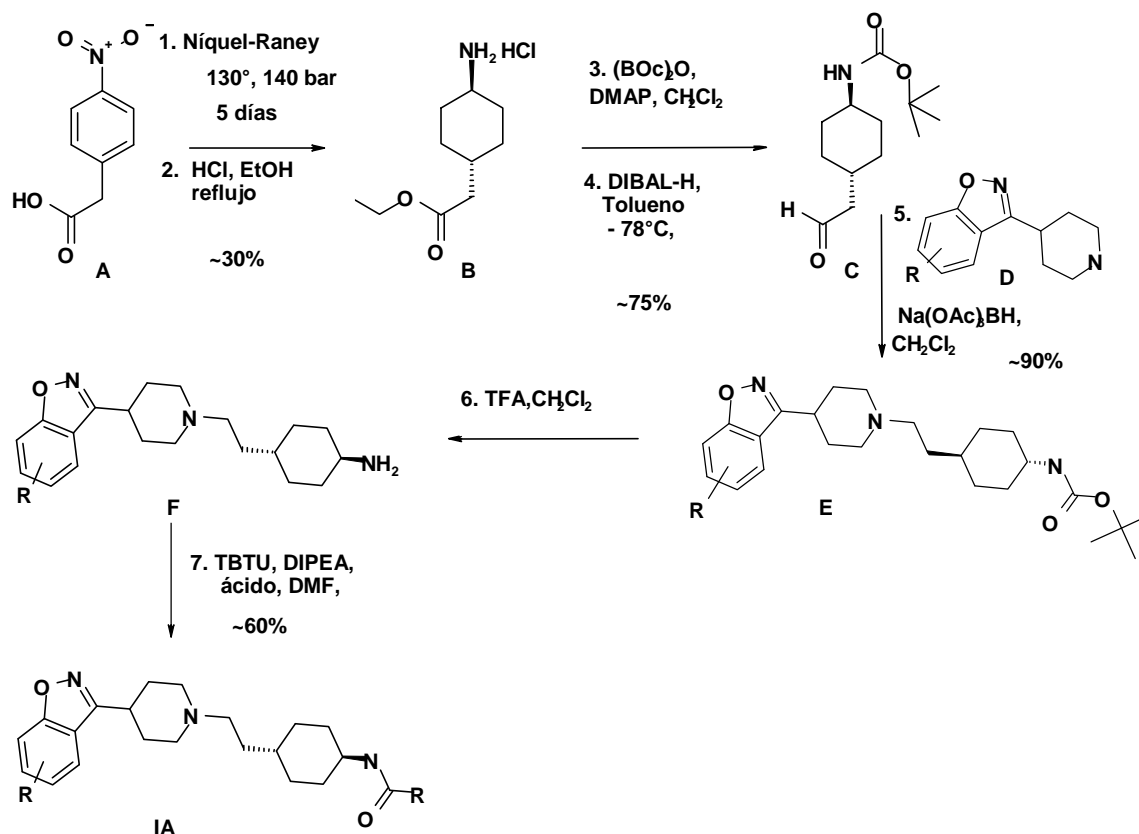
La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas de síntesis secuenciales o convergentes. La síntesis de la invención se muestra en los siguientes esquemas. Las habilidades

55

necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidos por los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos poseen el significado dado aquí anteriormente, a no ser que se indique lo contrario.

- 5 En más detalle, los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse mediante los métodos proporcionados más adelante, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por una persona experta en la materia. Los materiales de partida pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados más adelante, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

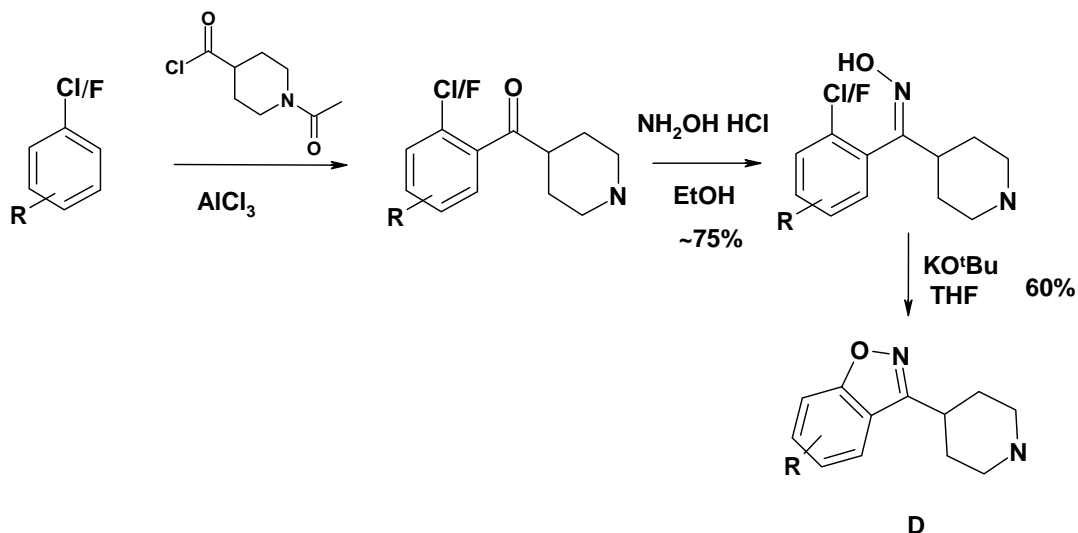
### Esquema 1



- 15 Los derivados de 4-(benzo-isoxazol-3-il)-piperidin-1-il trans-etil-ciclohexil-amidas o trans-1,4-ciclohexil etilo de fórmula **IA** pueden prepararse como se describe en el esquema 1 partiendo de ácido 4-nitro-fenilacético que se hidrogenó utilizando níquel Raney como catalizador. La hidrogenación con níquel da lugar preferentemente al isómero trans-deseado (de acuerdo con Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 760-771). El éster de etilo puede prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la materia y descritos en la literatura mencionada (por ejemplo mediante el tratamiento con etanol en presencia de un ácido como HCl). La sal de HCl puede cristalizarse y después la mezcla cis/ trans-puede resolverse y proporcionar el cloruro de trans-amino éster puro **B**. La reacción con un grupo protector como el dicarbonato de terc-butilo en presencia de una base como la trietilamina y un catalizador como la dimetil aminopiridina, y la reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un solvente adecuado como, por ejemplo el tolueno a -78°C da lugar al aldehído **C**, que puede utilizarse sin purificación en el siguiente paso. La aminación reductiva del aldehído **C** con un 4-(benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidina sustituida **D**, puede realizarse utilizando los métodos descritos en la bibliografía, mediante métodos descritos en esta patente o mediante métodos conocidos en la materia. La aminación reductiva puede tener lugar en presencia de un solvente, como 1,2-diclorometano, y/o un agente reductor, como triacetoxiborhidruro sódico para proporcionar el intermediario **E**. La eliminación del grupo protector Boc en condiciones ácidas, como con ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado como por ejemplo THF, da lugar al intermediario trans-aminociclohexiletilo **F** (generalmente la sal de TFA). El acoplamiento del intermediario amina **F** con ácidos carboxílicos (comercialmente disponibles o accesibles mediante los métodos descritos en las referencias o mediante los métodos conocidos en la materia) se ha descrito extensamente en la literatura (por ejemplo, Comprehensive Organic transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY., 1999) y puede conseguirse mediante la utilización de reactivos de acoplamiento como, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) en un solvente adecuado como, por ejemplo dimetilformamida (DMF) o dioxano en presencia de una base (por ejemplo

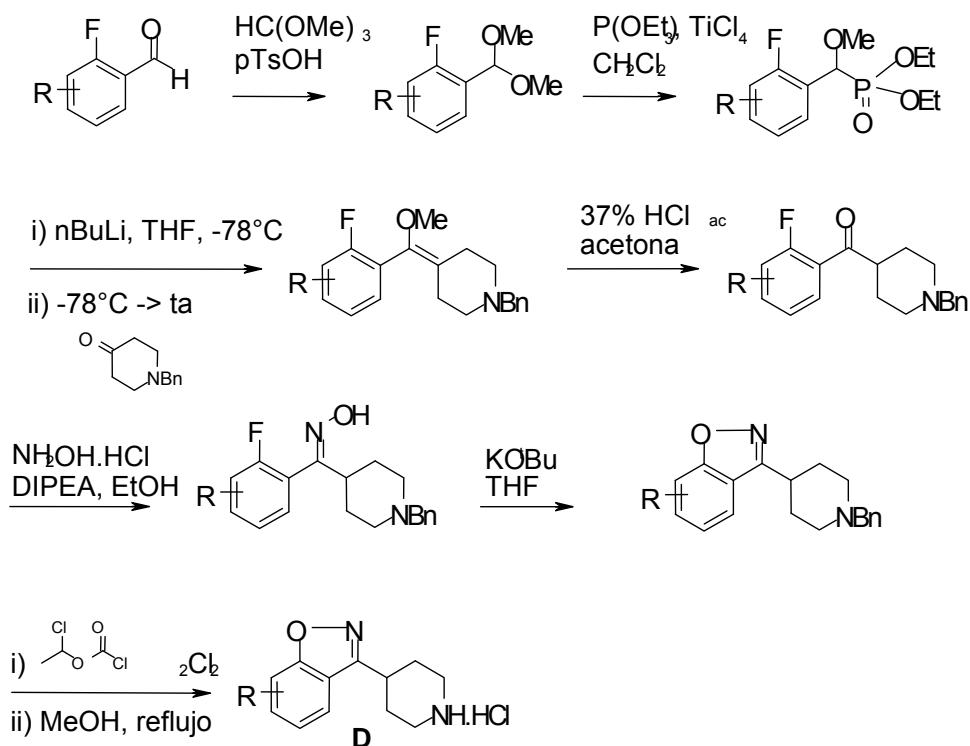
trietilamina o diisopropiletilamina) para dar lugar a los compuestos de fórmula IA. En otros casos, también puede utilizarse un cloruro ácido en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina) en un solvente como diclorometano.

5 Esquema 2A



Alguna 4-(benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina sustituida de fórmula D puede obtenerse mediante la acilación Friedel-Crafts de un derivado adecuado de benceno utilizando un ácido de Lewis apropiado como el cloruro de aluminio en presencia de cloruro de 1-acetilisonipecoitoilo en un solvente como diclorobenceno calentándolo a una temperatura de 70°C tal como se describe en el Journal of Medicinal Chemistry, 1985, 28, 761-769, Journal of Medicinal Chemistry, 1970, 13, 1-6 o la Patente Estadounidense n° 4.355.037.

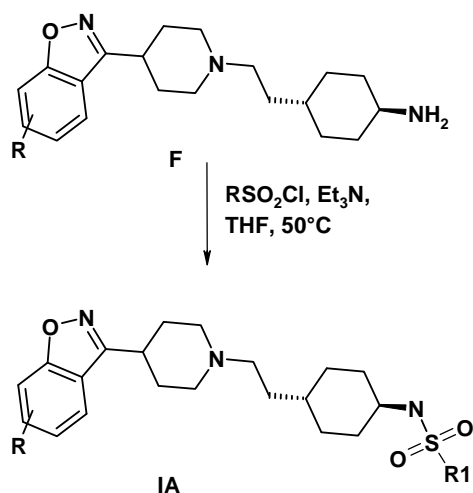
15 Esquema 2B



Pueden obtenerse de forma alternativa las 4-(benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidinas de fórmula D partiendo de un benzaldehído apropiadamente sustituido que contiene un grupo saliente como por ejemplo F en la posición orto (en

analogía a WO2066446). El benzaldehído puede convertirse en un dimetil acetal con un reactivo, como ortoformiato de trimetilo, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, como pTsOH. La reacción del acetal con ortofosfito de trietilo en presencia de un ácido de Lewis, como por ejemplo  $TiCl_4$ , en un solvente, como por ejemplo  $CH_2Cl_2$ , produce un fosfonato que puede desprotonarse con una base, como por ejemplo  $nBuLi$ , en un solvente, como THF, y reaccionar con 1-bencil-piperidin-4-ona para obtener un éter enólico como se describe en el Esquema 2B. El tratamiento del éter enólico con un ácido, como HCl acuoso concentrado, en un solvente, como por ejemplo acetona, proporciona la correspondiente cetona. La reacción de la cetona con  $NH_2OH.HCl$  en presencia de una base, como por ejemplo DIPEA, en un solvente, como EtOH, seguido de la desprotonación de la oxima con una base, como por ejemplo  $KO^tBu$ , en THF y la ciclación intramolecular produce el derivado de benzo[d]isoxazol. Las 4-(benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidinas de fórmula D se obtienen entonces mediante la desbencilación utilizando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante reacción con clorofornato de  $\square\square$ cloroetilo y el posterior tratamiento con MeOH en reflujo.

### Esquema 3



En otros ejemplos el intermediario F puede también reaccionar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base como trietilamina para proporcionar el correspondiente derivado de sulfonilo de fórmula IA.

La capacidad de los compuestos para unirse a los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> se determinó utilizando unión de radioligando en receptores clonados y expresados de forma selectiva en células HEK-293 EBNA.

#### Preparación de membranas con receptores humanos D<sub>2</sub>, receptores humanos D<sub>3</sub> y receptores humanos 5-HT<sub>2A</sub>

Las células HEK-293 EBNA se transfectaron de forma transitoria con los plásmidos de expresión que codifican los receptores humanos D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> de la dopamina o el receptor humano 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina, respectivamente. Las células se recogieron 48 h tras la transfección, se lavaron tres veces con PBS frío y se guardaron a -80°C hasta su uso. El botón se resuspendió en tampón Tris-HCl 50 mM frío que contenía EDTA 10 mM (pH 7,4) y se homogeneizó con un Polytron (Kinematica AG, Basilea, Suiza) durante 20-30 s. a 12000 rpm. Tras la centrifugación a 48000 x g durante 30 min. a 4°C, el botón se resuspendió en tampón Tris-HCl 10 mM frío que contenía EDTA 0,1 mM (pH 7,4), se homogeneizó y se centrifugó como anteriormente. Este botón se resuspendió en un volumen menor de tampón Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo que contenía EDTA 0,1 mM (pH 7,4) y se homogeneizó con un Polytron durante 20-30 s. a 12000 rpm. El contenido de proteína de este homogenado se determinó con el ensayo de proteínas de Bio-Rad (Bradford) (Biorad Laboratories GmbH, Munich, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando gamma-globulina como estándar. Este homogenado se almacenó a -80°C en alícuotas y se descongeló inmediatamente antes a su uso.

#### Condiciones del ensayo de unión de radioligandos

Se descongelaron alícuotas de las preparaciones de membrana a TA, se resuspendieron en tampón de ensayo (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>: Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EDTA 1 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,5 mM, pH=7,4; 5-HT<sub>2A</sub>: Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, pH=7,4), se homogenizaron con un Polytron durante 20-30 s. a 12000 rpm y se ajustó hasta una concentración final de aproximadamente 7,5 µg de proteína/pocillo (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) y 15 µg de proteína/pocillo (5-HT<sub>2A</sub>), respectivamente.

La afinidad de unión (K<sub>i</sub>) de los compuestos se determinó utilizando la unión de un radioligando. Las membranas se incubaron en un volumen total de 200 µl con una concentración fija de radioligando (concentración final de aproximadamente [<sup>3</sup>H]-espiperona 0,7 nM para el D<sub>2</sub>, [<sup>3</sup>H]-espiperona 0,5 nM para el D<sub>3</sub> y [<sup>3</sup>H]-cetanserina 1,1 nM para el 5-HT<sub>2A</sub>) y diez concentraciones del compuesto de prueba que oscilaron entre 10 µM-0,1 nM durante 1 h a TA. Al final de la incubación, la mezcla de reacción se filtró en microplacas blancas de 96 pocillos Unifilter con filtros

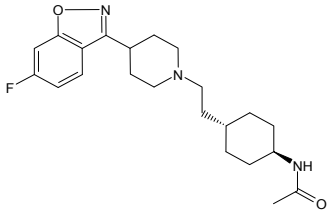
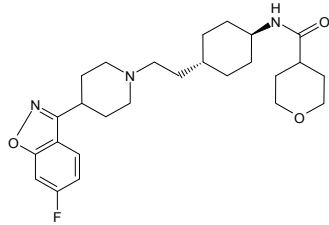
GF/C unidos (Packard BioScience, Zürich, Suiza; preincubada durante 1 h en polietilenimina (PEI) al 0,1% en tampón de ensayo) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavó 3 veces con tampón de ensayo frío. La unión no específica se determinó con mezclas de reacción con la misma composición en presencia de espiperona 10  $\mu\text{M}$  no marcada. Se añadieron 45  $\mu\text{l}$  de Microscint 40 (Perkin Elmer, Schwerzenbach, Suiza) por pocillo, en placas selladas, agitadas durante 20 min. y se contaron durante 3 min. en un contador de centelleo de microplacas Topcount (Canberra Packard SA, Zürich, Suiza) con corrección del apantallamiento.

#### Cálculo de datos

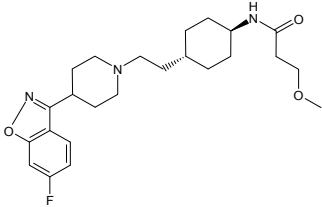
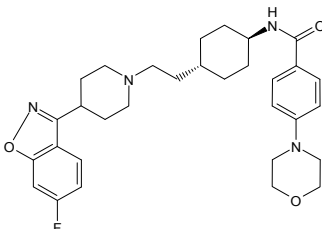
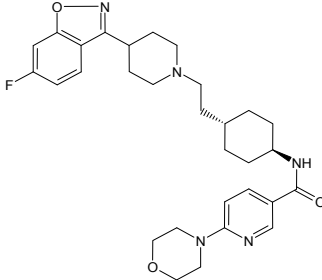
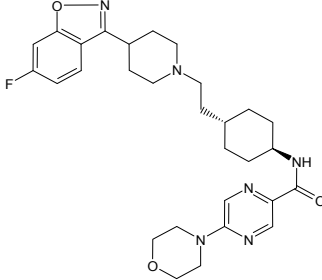
Se realizó el promedio del valor de CPM de cada duplicado de una concentración de compuesto competidor ( $y_1$ ), luego se calculó el % específico de unión de acuerdo con la ecuación  $((y_1 - \text{no específico})/(\text{unión total no específica})) \times 100$ . Las gráficas se representaron con el % específico de unión utilizando XLfit, un programa de ajuste de la curva que representa iterativamente los datos utilizando algoritmos Levenburg Marquardt. La ecuación utilizada para el análisis de la competición de un único punto fue  $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$ , en la que  $y$  es el % específico de unión,  $A$  es el mínimo,  $B$  es el máximo y  $C$  es la  $CI_{50}$ ,  $x$  es el  $\log_{10}$  de la concentración del compuesto competidor y  $D$  es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de esas curvas, la concentración  $CI_{50}$  (inhibición a la que el 50% de la unión específica de radioligando se desplaza) y se determinó el coeficiente de Hill. La constante de afinidad ( $K_i$ ) se calculó utilizando la ecuación Cheng-Prusoff  $K_i = (CI_{50}/(1+(L)/K_d))$ , en la que  $[L]$  es la concentración de radioligando y  $K_d$  es la constante de disociación del radioligando del receptor como se determina mediante la isoterma de saturación.

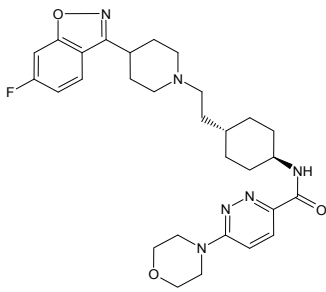
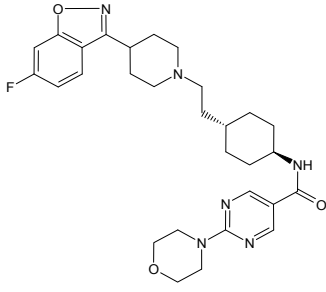
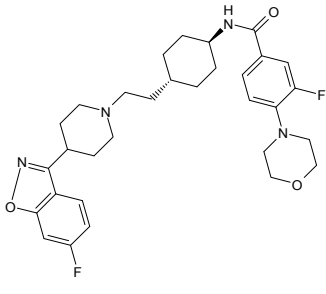
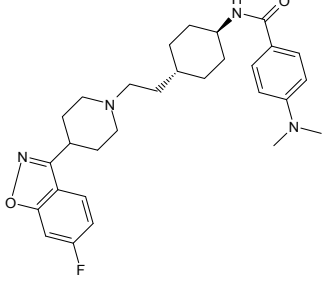
Los compuestos de la presente invención son moduladores duales selectivos de los receptores 5-HT<sub>2a</sub> de la serotonina y D<sub>3</sub> de la dopamina como se muestra con la tabla de actividad a continuación que muestra los valores de  $K_i$  en  $\square\text{M}$  de los receptores 5-HT<sub>2a</sub> de la serotonina, D<sub>3</sub> de la dopamina y D<sub>2</sub> de la dopamina de algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención:

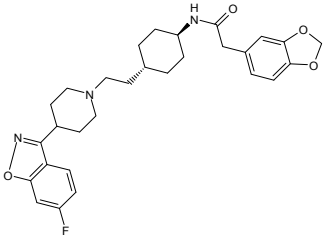
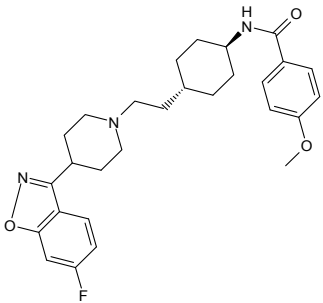
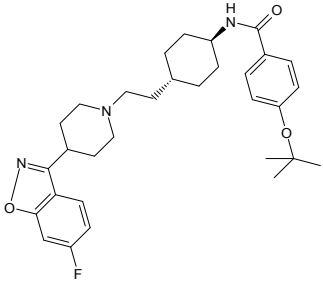
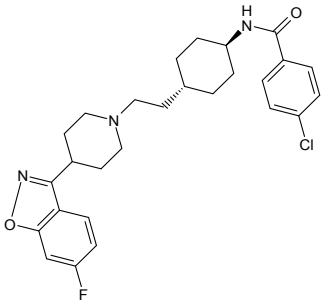
Tabla de actividad

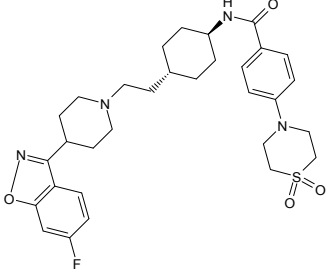
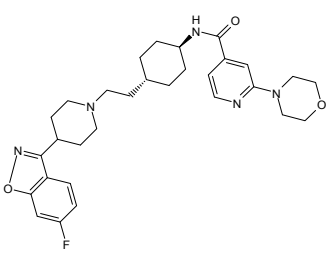
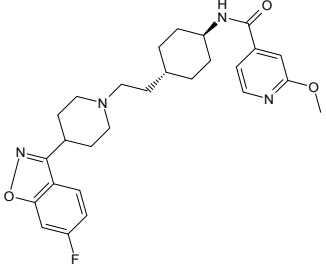
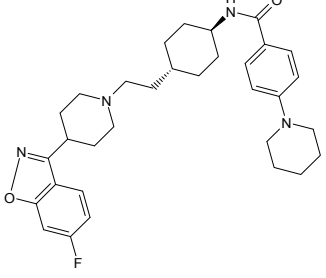
Ej.	Compuesto	Nombre	$K_i$ de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	$K_i$ del receptor de dopamina d3: (D3) humano
1		4N-trans(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0,002224	0,004964
2		trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	0,001739	0,009744

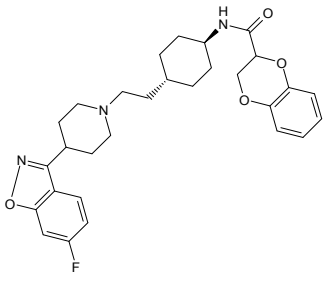
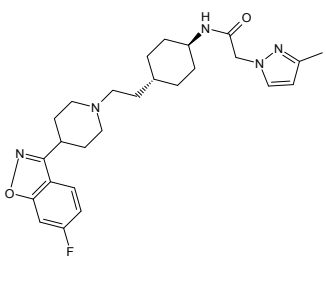
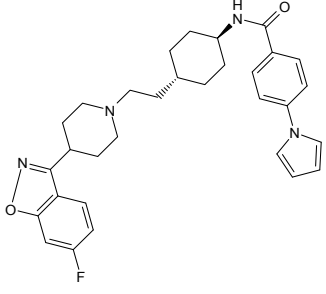
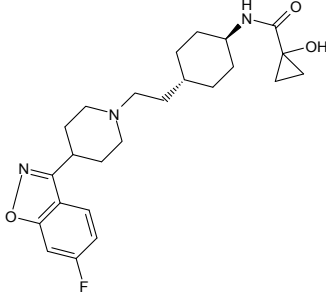


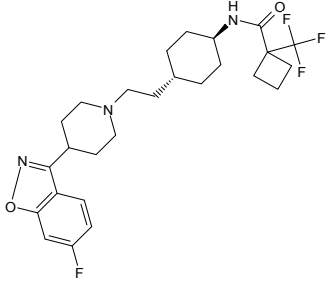
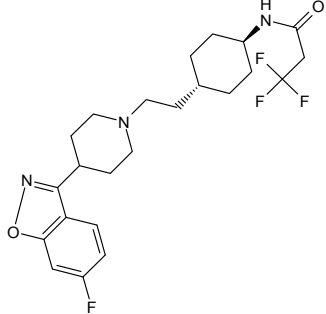
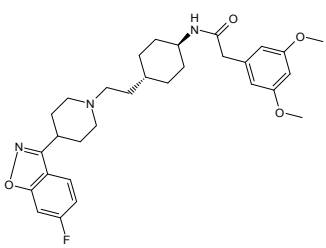
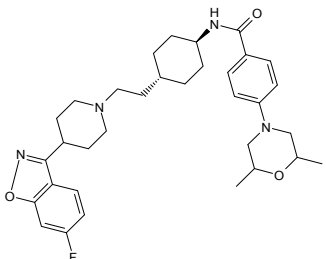
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d3: (D3) humano
3		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	0,001809	0,004749
4		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	0,009519	0,028161
4A		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida	0,002701	0,007948
4B		trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico	0,00381	0,019443

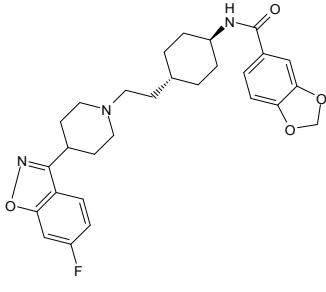
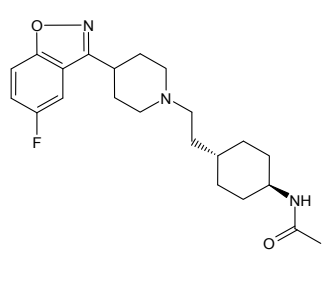
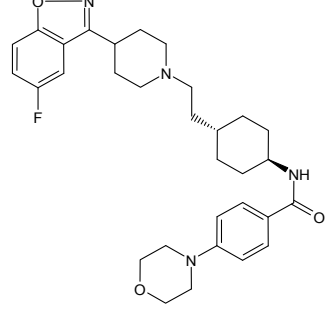
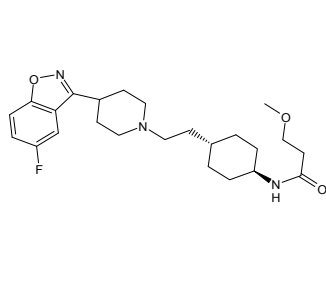
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d3: (D3) humano
4C		trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridazina-3-carboxílico	0,003181	0,025326
4D		trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico	0,002453	0,01534
5		3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	0,01746	0,045277
6		3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	0,011383	0,01152

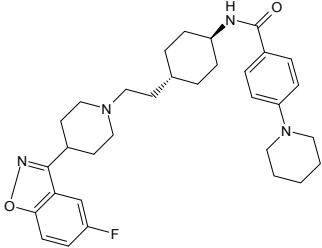
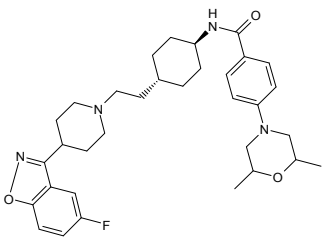
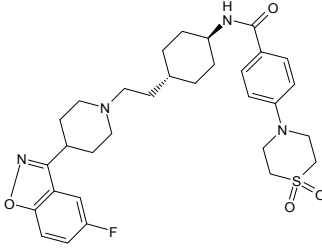
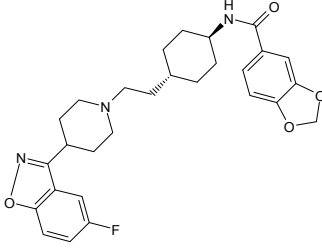
Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D3) humano
7		<p>Trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3,4-(metilen-dioxi) fenilacético</p>	0,002087	0,004015
8		<p>N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-4-metoxibenzamida</p>	0,003654	0,004525
9		<p>4-terc-butoxi-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-benzamida</p>	0,001724	0,003417
10		<p>4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida</p>	0,002666	0,003498

Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D <sub>3</sub> ) humano
11		4-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-benzamida	0,002483	0,004674
12		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida	0,002459	0,005747
13		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-metoxi-isonicotinamida	0,001623	0,003738
14		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida	0,002598	0,008685

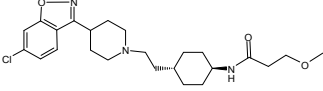
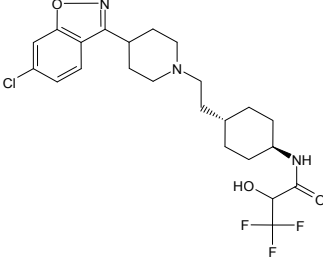
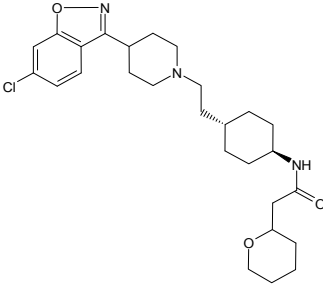
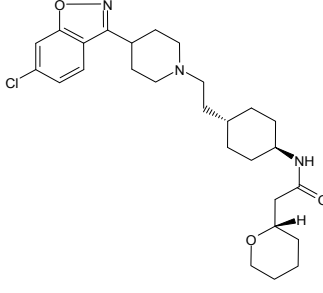
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D3) humano
15		trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-amida del ácido 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-2-carboxílico	0,00257	0,01266
16		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-(3-metilpirazol-1-il)-acetamida	0,002795	0,027618
17		N-trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida	0,00245	0,002607
18		trans-(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-amida del ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico	0,001444	0,005916

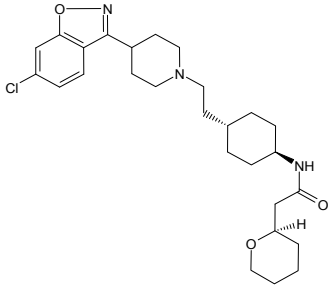
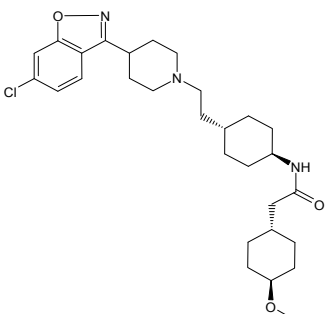
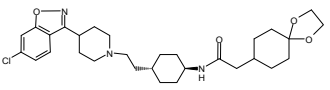
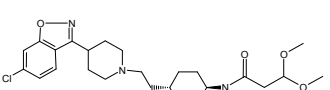
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D <sub>3</sub> ) humano
19		trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-amida del ácido 1-trifluorometil-ciclobutanocar-boxílico	0,002257	0,00774
20		3,3,3-trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-propionamida	0,002782	0,005189
21		2-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0,002953	0,008772
22		4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-benzamida	0,021224	0,136625

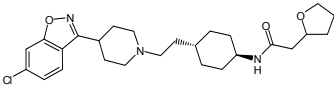
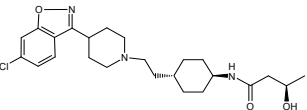
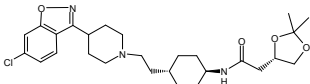
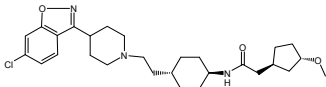
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina D <sub>3</sub> : (D3) humano
23		trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-amida del ácido benzo[1,3]-dioxol-5-carboxílico	0,001714	0,002746
24		N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0,046865	0,002438
25		N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	0,02232	0,009036
26		N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-3-metoxi-propionamida	0,036954	0,003099

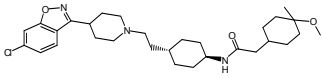
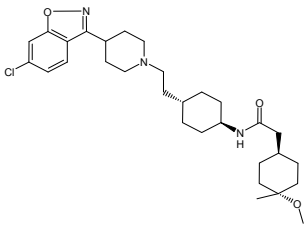
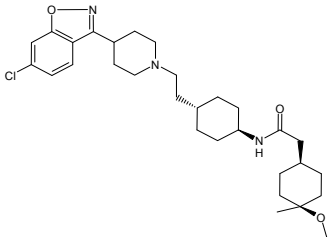
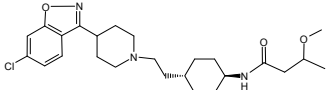
Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D3) humano
27		N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida	0,007004	0,0077
28		4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	0,099138	0,085773
29		4-(1,1-Dioxo-1,6,4-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-benzamida	0,012352	0,005936
30		trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ci-clohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico	0,011217	0,003861

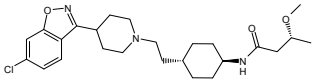
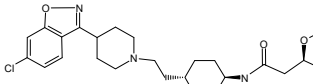
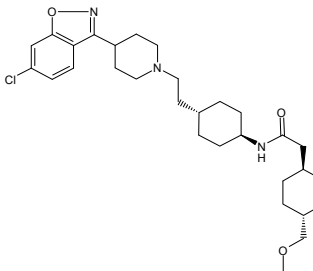
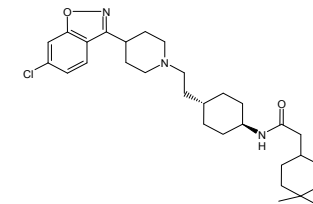


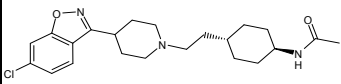
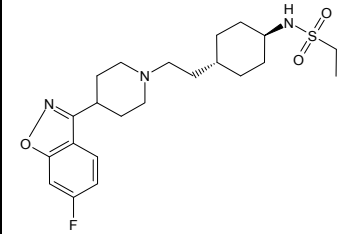
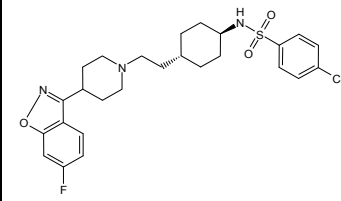
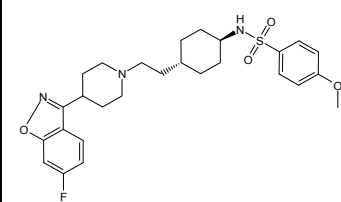
Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D3) humano
32		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-3-metoxi-propionamida	0,01655	0,008497
33		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propionamida	0,021866	0,011029
34		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-(tetra-hidro-piran-2-il)-acetamida	0,005829	0,010734
34A		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida	0,01368	0,010734

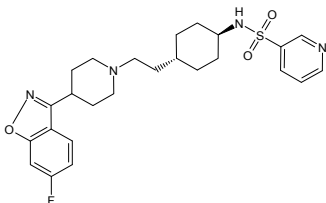
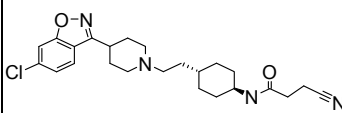
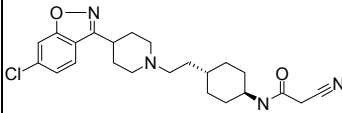
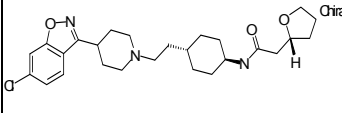
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D <sub>3</sub> ) humano
34B		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida	0,015304	0,003708
35		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclohe-xil)-acetamida	0,009637	0,011578
36		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-il)-acetamida	0,00831	0,012221
37		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-3,3-dime-toxi-propionamida	0,01365	0,00903

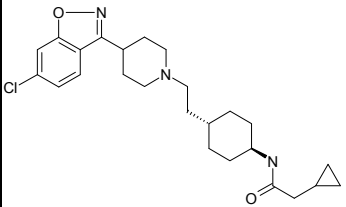
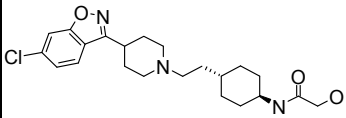
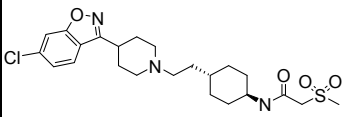
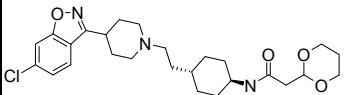
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d3: (D3) humano
38		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-acetamida	0,013	0,009
39		(R)-N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-butiramida	0,013	0,017
40		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-acetamida	0,025	0,006
41		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S, 3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-acetamida	0,014	0,010

Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D3) humano
42		<p>N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-(4-meto-xi-4-metil-ciclohe-xil)-acetamida</p>	0,019	0,008
42A		<p>N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-(4-trans-metoxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida</p>	0,016	0,006
42B		<p>N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-2-(4-cis-metoxi-4-metil-ci-clohexil)-acetamida</p>	0,014	0,004
43		<p>N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperi-din-1-il]-etil}-ci-clohexil)-3-metoxi-butiramida</p>	0,013	0,010

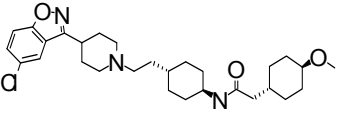
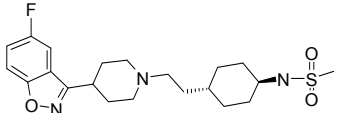
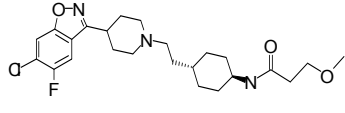
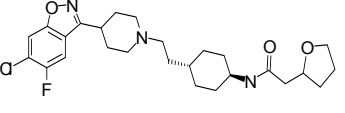
Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina D <sub>3</sub> : (D <sub>3</sub> ) humano
43A		(R)-N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxibutiramida	0,016	0,015
43B		(S)-N-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxibutiramida	0,016	0,006
44		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoximetilciclohexil)-acetamida	0,019	0,009
45		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-acetamida	0,015	0,007

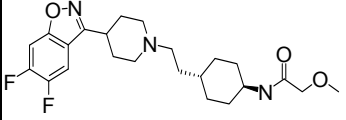
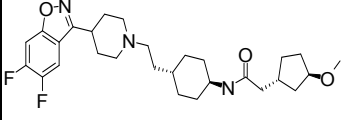
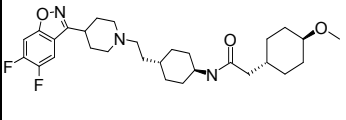
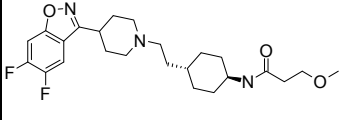
Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina D <sub>3</sub> : (D3) humano
46		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0,023745	0,008189
47		(4-trans{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico	0,001664	0,005852
48		4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida	0,005132	0,005867
49		N-trans(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-bencenosulfonamida	0,004394	0,003719

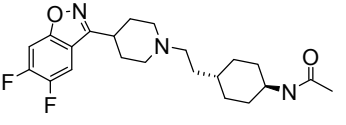
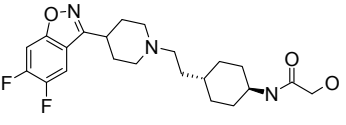
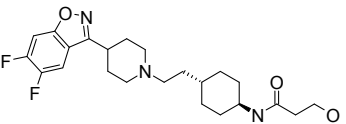
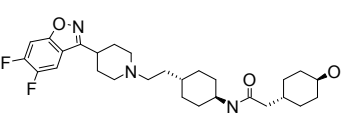
Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D3) humano
50		trans(4-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido piridina-3-sulfónico	0,002476	0,00195
51		N-trans-(4-{2-[4-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-3-ciano-propionamida	0,023745	0,008189
52		N-trans-(4-{2-[4-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-2-ciano-acetamida	0,015582	0,008772
53		N-trans-(4-{2-[4-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-tetrahydrofuran-2-yl-acetamida	0,006193	0,014446

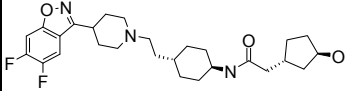
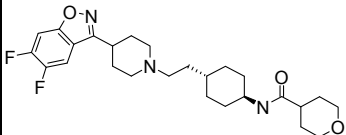
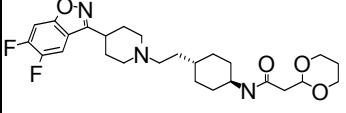
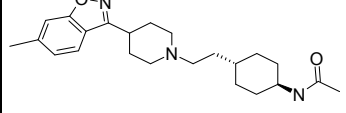
Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d3: (D3) humano
54		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxa-zol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohe-xil)-2-ciclopropil-acetamida	0,013092	0,003206
55		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxa-zol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohe-xil)-2-hidroxi-acetamida	0,014991	0,01681
56		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxa-zol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohe-xil)-2-metanosulfo-nilo-acetamida	0,015216	0,014784
57		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxa-zol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohe-xil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida	0,017625	0,00613



Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d3: (D3) humano
58		N-trans-(4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-etil]-ciclohexil}-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida	0,02467	0,008381
59		N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida	0,027483	0,00798
60		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida	0,043968	0,01354
61		N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahydrofuran-2-il)-acetamida	0,031001	0,017732

Ej.	Compuesto	Nombre	K <sub>i</sub> de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	K <sub>i</sub> del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D <sub>3</sub> ) humano
62		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-Difluorobenzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida	0,01052	0,032674
63		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida	0,013209	0,019994
64		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida	0,00767	0,017303
65		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida	0,012918	0,011356

Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina D <sub>3</sub> : (D3) humano
66		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0,017739	0,011368
67		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxiacetamida	0,011782	0,01995
68		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-propionamida	0,024792	0,01172
69		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxiciclohexil)-acetamida	0,007848	0,020912

Ej.	Compuesto	Nombre	Ki de 5-HT <sub>2a</sub> : (5HT2a) Humano	Ki del receptor de dopamina d <sub>3</sub> : (D3) humano
70		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida	0,011439	0,019756
71		trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahi-dro-piran-4-carboxílico	0,00786	0,018169
72		N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-yl-acetamida	0,009394	0,013512
73		N-trans-(4-{2-[4-(6-metilbenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-etil}-ciclohexil)-acetamida	0,016758	0,009275

5 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención, por ejemplo, compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un transportador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de supositorios o soluciones para inyección.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención, además de uno o más compuestos de la invención, contiene un transportador farmacéuticamente aceptable. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen transportadores farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como transportadores en los

comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares; sin embargo, normalmente y dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no son necesarios transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, como los alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, pueden utilizarse en las soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de los compuestos de fórmula I, pero como norma no son necesarios. Los transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, endulzantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La presente invención también proporciona un método para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Dicho proceso comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácida de los mismos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse de forma convencional, por ejemplo, por vía oral, rectal, o parenteral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención poseen una gran afinidad por los receptores D<sub>3</sub> de la dopamina y 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina y se espera que sean efectivos en el tratamiento de trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica, y otras psicosis que involucran paranoia y delirios (Reavill-C, et al. (2000) Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist, SB-277011-A. JPET 294:1154–1165; Harrison, P. J. (1999) Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) and 5-HT<sub>2A</sub> receptors. Br. J. Psychiatry Suppl. 38, 12-22; de Angelis, L. (2002) 5-HT<sub>2A</sub> antagonists in psychiatric disorders. Curr. Opin. Investig. Drugs 3, 106-112; Joyce, J. N. y Millan, M. J., (2005) Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists as therapeutic agents. Drug Discovery Today, 1 Jul, Vol. 10, Nº 13, P. 917-25); dependencia, abuso y abandono de drogas (Vorel, S. R. et al. (2002) Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. J. Neurosci., 22, 9595–9603; Campos, A. C. et al. (2003) The dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist SB277011A antagonizes nicotine-enhanced brain-stimulación reward in rat. Soc. Neurosci. Abstr., 322,8; Ashby, et al. (2003) Acute administración of the selective D<sub>3</sub> receptor antagonist SB-277011-A blocks the acquisition and expression of the conditioned place preference response to heroin in male rats. Synapse, 48, 154–156); ansiedad y depresión (Reavill-C et al. (2000) Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist, SB-277011-A. JPET 294:1154–1165; Drescher, K. et al. (2002) In vivo effects of the selective dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist A-437203. Am. Soc. Neurosci. 894,6).

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

Los siguientes ejemplos se proporcionan para clarificar la invención:

#### **Ejemplo 1**

#### **4N-trans(4-{2-[4-(6-fluoro-benzof[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

#### **Intermediario B**

#### **Trans-(4-amino-ciclohexil)-acetato de etilo**

#### **Paso 1**

Se añadió ácido (4-nitro-fenil)-acético (50 g, 276 mmol) a una solución agitada de 22,08 g de solución de hidróxido sódico al 50% en 450 mL de agua desionizada. La solución amarilla clara se transfirió a un autoclave de alta presión que estaba cargado con 30 g (511 mmol) de catalizador níquel en esponja humedecido con agua. El autoclave se selló, se purgó con nitrógeno y luego se presurizó hasta 115 bar con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó y calentó hasta 125°C durante 48h. En ese momento el autoclave se enfrió, ventiló y cargó bajo nitrógeno con otros 30 g (511 mmol) del catalizador níquel en esponja. El autoclave se purgó de nuevo con nitrógeno, luego se presurizó hasta 115 bar y el recipiente se calentó hasta 130°C en agitación (se observó una presión máxima de 130 bar). La hidrogenación se continuó durante 5 días hasta 130°C. Entonces se enfrió el autoclave, se ventiló y se purgó con

nitrógeno y el contenido se separó y filtró con la ayuda de un filtro para eliminar el catalizador. Tras la eliminación del solvente se obtuvieron 74 g de material crudo. El intermediario se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. EM (m/e): 158,3 (M+H<sup>+</sup>)

5 Paso 2

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

15 Intermediario C

15 Paso 1

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

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

25 Paso 2

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

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

35 Intermediario E

Trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-bencisoxazol (4 g, 18,1 mmol), trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (5,4 g, 22,7 mmol), en 1,2 dicloroetano (55 mL) durante 4 h a temperatura ambiente y se añadió lentamente triacetoxiborhidruro sódico (6,9 g, 32,7 mmol) y la solución resultante se agitó durante 12 horas hasta que la TLC indicó que se había completado la reacción. La mezcla se filtró y se concentró hasta la sequedad y se purificó con cromatografía en columna con gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (1-9:1). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 9,4 g (21 mmol, rendimiento del 100%) de un sólido de color marrón claro. EM (m/e): 446,3 (M+H<sup>+</sup>).

45 Intermediario F

trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético)

9,4 g (21 mmol) de 4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo se disolvieron en diclorometano (100 mL), se añadió ácido trifluoroacético a 0°C (13,3 mL, 174mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió lentamente NaHCO<sub>3</sub> hasta pH 9 y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano y acetato de etilo. El solvente se evaporó para proporcionar 5,5 g (16 mmol, 77%) de un sólido de color marrón claro que se utilizó sin purificación en los siguientes pasos. EM (m/e): 346,5 (M+H<sup>+</sup>).

4N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

Se suspendió 4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (0,03 g, 0,087 mmol) en diclorometano (0,600mL) y se añadió trietilamina (0,013 mL, 0,096mmol) seguida de cloruro de acetilo (0,008 mL, 0,104 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. Se añadió una solución de bicarbonato sódico hasta pH 9 y la reacción se extrajo 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se secó y se purificó con cromatografía en columna con gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (1-9:1). Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar 0,022 g (0,056 mmol, rendimiento del 65%) de un sólido de color blanco. EM (m/e): 388,5 (M+H<sup>+</sup>).

65 Ejemplo 2

trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico

Se agitó ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (0,013 g, 0,096 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,026 g, 0,08 mmol) y (0,04 mL, 0,24 mmol) de N-etildisopropilamina en 0,6 mL de DMF durante 0,5 h a temperatura ambiente y se añadió trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-

ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) (sal de ácido trifluoroacético) (0,030 g, 0,08 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en metanol y se purificó con HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con acetonitrilo/agua. Las fracciones producidas combinadas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 0,027 g de un sólido de color blanco apagado (0,06 mmol, 74%). EM (m/e): 458,5 (M+H<sup>+</sup>).

5

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 2, se han sintetizado otros derivados a partir de la respectiva trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y el correspondiente ácido. Estos comprenden los ejemplos 2 al 41 en la Tabla 1.

10

Tabla 1

Ej.	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H) <sup>+</sup>
2	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	457,59	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	458,5
3	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-3-metoxi-propionamida	431,55	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3-metoxi-propiónico	432,2
4	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-morfo-lin-4-il-benzamida	534,68	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-morfolin-4-il-benzoico	535,5
4A	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida	535,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 6-morfolino nicotínico	536,0
4B	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico	536,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 5-morfolin-4-il-pirazi-na-2-carboxílico (éster preparado por sustitución de derivado de cloro utilizando morfolina con TEA en Dioxano a 45°C durante 16 horas)	537,2
4C	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridazina-3-carboxílico	536,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 6-morfolin-4-il-piri-dazina-3-carboxílico (éster preparado por sustitución de derivado de cloro utilizando morfolina con TEA en dioxano a 45°C durante 16 horas)	537,5
4D	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico	536,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2-morfolin-4-il-piri-midina-5-carboxílico (disponible	537,7

Ei.	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H) <sup>+</sup>
			comercialmente)	
5	3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-ro-benzo[d] isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida	552,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3-fluoro-4-morfolin-4-il-benzoico (preparado por hidrólisis de LiOH del éster metílico disponible comercialmente)	553,5
6	4-Dimetilamino-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	492,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-dimetilamino benzoico	493,1
7	2-benzo[1,3] dioxol-5-il-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	507,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3,4-(metilenedioxi) fenilacético	508,4
8	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-benzamida	479,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-metoxi-benzoico	480,3
9	4-terc-Butoxi-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	521,7	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-terc-Butoxi-benzoico	522,7
10	4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	484,01	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4- terc-cloro-benzoico	484,4
11	4-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida	582,74	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(1,1-dioxo-1,6-tiomor-folin-4-il)-benzoico	583,2
12	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida	535,66	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2-morfolin-4-il-isonicotínico	536,5
13	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-isonicotinamida	480,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2-metoxi-isonicotínico	481,4
14	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida	532,7	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-piperidin-1-il-benzoico	533,3
15	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxina-2-carboxílico	507,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-robenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxina-2-carboxílico	508,4



Ej.	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H) <sup>+</sup>
16	N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-acetamida	467,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido (3-metil-pirazol-1-il)-acético	468,4
17	N-trans(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-4-pirrol-1-il-benzamida	514,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-pirrol-1-il-benzoico	515,0
18	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico	429,5	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 1-hidroxiciclopropa-nocarboxílico	430,3
19	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-amida del ácido 1-trifluo-rometil-ciclobutanocarboxílico	495,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 1-trifluorometil-ciclobutanocarboxílico	496,1
20	3,3,3-trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-propionamida	455,5	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como sal del ácido trifluoroacético) y ácido 3, 3,3-trifluoro propiónico	456,3
21	2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida	523,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (obtenible como sal de ácido trifluoroacético) y ácido 2-(3,5-di-metoxi-fenil)-acético	524,3
22	4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	562,7	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-benzoico	563,5
23	trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico	498,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico	499,5

**Ejemplo 24****N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida****Intermediario E**5 **Trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de 5-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benciso-xazol (1,3 g, 5 mmol), trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (ejemplo 1, intermediario C) (1,6 g, 6 mmol), trietilamina (0,64 mL, 5 mmol) en 1,2 dicloroetano (27mL) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se añadió lentamente triacetoxiborhidruro sódico (1,9 g, 9 mmol) y la solución resultante se agitó durante 12 horas hasta que la TLC indicó que se había completado la reacción. La mezcla se filtró y se concentró hasta la sequedad y se purificó con cromatografía en columna con gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> –CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (1-9:1). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 2,3 g (5,1 mmol, rendimiento del 100%) de un sólido de color blanco apagado. EM (m/e): 446,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Intermediario F**

15 **Trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina; compuesto con ácido trifluoro-acético**  
2,3 g (5 mmol) de trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo se disolvió en diclorometano (15mL) y se añadió ácido trifluoroacético a 0°C (10,7 mL, 46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió lentamente NaHCO<sub>3</sub> hasta alcanzar pH 9 y la mezcla se extrajo 3

veces con diclorometano y acetato de etilo. El solvente se evaporó para proporcionar 1,86 g (5,3 mmol, 100%) de un sólido de color blanco que se usó sin purificación en los siguientes pasos. EM (m/e): 346,3 (M+H<sup>+</sup>).

**N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

5 Se preparó como se describe en el ejemplo 1 para la trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina en diclorometano con trietilamina y cloruro de acetilo. EM (m/e): 388,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 25**

**N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida**

10 Ácido 4-morfolinobenzoico (0,153 g, 0,74 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,026 g, 0,69 mmol) y (0,350 mL, 2,02 mmol) de N-etildiisopropilamina se agitaron en 5 mL de DMF durante 0,5 h a temperatura ambiente y se añadió trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético) (0,300 g, 0,69 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en metanol y se purificó con cromatografía eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> –CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (1-9:1). Las fracciones producidas combinadas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 0,24 g de un sólido de color blanco apagado (0,5 mmol, 70%). EM (m/e): 535,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 26**

**N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida**

20 Se preparó como se describe en el ejemplo 25 utilizando ácido 3-metoxi-propiónico) y, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio, N-etil-diisopropilamina en DMF y trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d] isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoroacético) para proporcionar 0,023 g de un sólido de color blanco (0,05 mmol, 37%). EM (m/e): 332,4 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 27**

**N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida**

25 Se preparó como se describe en el ejemplo 26 utilizando ácido 4-piperidin-1-il-benzoico, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio, N-etil-diisopropilamina en DMF y trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d] isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoroacético). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en metanol y se purificó con HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con acetonitrilo/agua. Las fracciones producidas combinadas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 0,028 g de un sólido de color blanco apagado (0,05 mmol, 49%). EM (m/e): 533,0 (M+H<sup>+</sup>).

35 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 26, se han sintetizado más derivados a partir de la respectiva trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d] isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoroacético) y el ácido correspondiente. Éstos comprenden los ejemplos 28 a 30 en la Tabla 2.

Tabla 2

Ej.	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H) <sup>+</sup>
28	4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	562,7	trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-morfolinobenzoico	563,0
29	4-(1,1-dioxo-1,3,6,4-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclo-hexil)-benzamida	582,7	trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoroacético) y ácido 4-(1,1-dioxo tiomorfolino)benzoico	583,2
30	trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico	493,5	trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoroacético) y ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico	494,4

**Ejemplo 32**

**N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida**

**Intermediario D**

**1-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etanona**

45 Se añadió cloruro de aluminio (11,24 g, 84 mmol) en porciones a 23 mL de diclorobenceno (200 mmol). A esta suspensión se le añadió también en porciones 8 g de cloruro de 1-acetilisonipecoilo (42 mmol). La mezcla se agitó 10 minutos a temperatura ambiente y después a 90°C durante 4 horas hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción que cambió de un solución amarilla/naranja a una solución naranja oscura después de calentarla. Se añadió agua y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó

mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice con hexano: acetato de etilo (1:0 a 0:1) para proporcionar 6,3 g (50%) del producto como un aceite de color naranja. EM (m/e): 300,2 (M<sup>+</sup>).

1-[4-{(2,4-dicloro-fenil)-[(E)-hidroxiimino]-metil}-piperidin-1-il]-etanona

5 1-[4-(2,4-dicloro-benzoil)-piperidin-1-il]-etanona (5,6 g, 19 mmol) se disolvió en etanol (140 mL). Se añadió hidroxilamina (5,2 g, 75 mmol) seguida de N,N-diisopropil etil amina (12,8 mL, 75 mmol) y la reacción se sometió a reflujo a 100°C durante 12-20 horas hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. Se añadió agua y la solución se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice con hexano: acetato de etilo (1:0 a 0:1) para proporcionar 2,15 g (37 %) del producto como un sólido de color blanco y 1,12 g del material de partida que se recuperó. EM (m/e): 315,1 (M+H<sup>+</sup>).

1-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etanona

15 1-[4-{(2,4-dicloro-fenil)-[(E)-hidroxiimino]-metil}-piperidin-1-il]-etanona (2,15 g, 7 mmol) se disolvió en THF (34 mL) y se añadió terc-butóxido de potasio (0,844 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. Se eliminó el solvente y la mezcla se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice con hexano : acetato de etilo (1:0 a 0:1). Las fracciones producidas combinadas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 1,45 g de un aceite incoloro (75%). EM (m/e): 279,1 (M+H<sup>+</sup>).

Clorhidrato de 6-cloro-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxa-zol

20 1-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etanona (1,45 g, 5,3 mmol) se diluyó con una solución acuosa de HCl 6N (13,8 mL, 16 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo toda la noche. Tras enfriar, se añadió 2X20 mL de éter y se extrajo la mezcla. Se añadió una solución de NaOH a la fase acuosa hasta alcanzar pH 11 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fracciones de acetato de etilo combinadas se secaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 1,14 g de un sólido de color marrón claro (93%). EM (m/e): 236,9 (M+H<sup>+</sup>).

Intermediario E

Trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo

30 Se preparó como se describe para el intermediario F (ejemplo 1) clorhidrato de 6-cloro-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol (0,942 g, 4 mmol), trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclo-hexil]-carbamato de terc-butilo (1,06 g, 4 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (1,51 g, 7 mmol) en 1, 2 dicloroetano (9,8mL). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 1,2 g (2,6 mmol, rendimiento del 64,3%) de un sólido de color marrón claro. EM (m/e): 462,4 (M+H<sup>+</sup>).

Intermediario F

Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético)

35 Se preparó como se describe para el ejemplo 1 a partir de trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo y ácido trifluoroacético a 0°C. El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (0,197 g, 52%). EM (m/e): 362,4 (M+H<sup>+</sup>).

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida

45 Se preparó como se describe para el ejemplo 2 a partir de ácido 3-metoxi-propiónico, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio, N-etildiiso-propilamina y trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético) en DMF durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en metanol y se purificó con cromatografía eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (1-9:1). Las fracciones producidas combinadas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 0,022 g de un sólido de color blanco apagado (0,05 mmol, 45%). EM (m/e): 448,3(M+H<sup>+</sup>).

50 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 32 se sintetizaron otros derivados a partir de trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y los ácidos correspondientes: disponibles comercialmente, u obtenidos mediante métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, hidrólisis del éter correspondiente) o mediante métodos descritos aquí anteriormente (ver Tabla 3).

Tabla 3

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H) <sup>+</sup>
33	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propionamida	487,9	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina (sal del ácido trifluoro-acético) y ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propiónico (disponible comercialmente)	488,1
34 34A 34B	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-	488,0	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina (sal del ácido trifluoro-acético) y ácido 2-(tetrahidropi-	488,3

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H)+
	piran-2-il)-acetamida		ran-2-il)-acético (disponible comercialmente) Nota : La separación quiral da lugar a ambos enantiómeros.	
34A	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-te-trahidro-piran-2-il)-acetamida	488,0	Separación de la mezcla racémica mediante columna quiral	488,4
34B	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-te-trahidro-piran-2-il)-acetamida	488,0	Separación de la mezcla racémica mediante columna quiral	488,4
35	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida	516,12	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoro-acético) y ácido trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acético (preparado a partir de 4-hidroxifenil acetato de metilo y aleación aluminio-níquel en MeOH y posterior metilación con NaH, MeI e hidrólisis del éster con LiOH)	516,5
36	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-acetamida	544,1	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoro-acético) y ácido (1,4-dioxaspiro [4,5]dec-8-il)-acético (preparado mediante hidrólisis del éster etílico disponible comercialmente)	544,0
37	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida	478,0	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoro-acético) y 3,3-dimetoxi-propiónico ácido (preparado mediante hidrólisis del éster metílico disponible comercialmente)	478,1
38	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahydrofuran-2-il)-acetamida	474,0	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoro-acético) y ácido 2-(tetrahydrofuran-2-il)-acético (preparado mediante hidrólisis del éster metílico disponible comercialmente)	474,1
39	(R)-N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxibutiramida	448,0	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoro-acético) y ácido (R)-3-hidroxibutírico	448,1
40	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acetamida	504,0	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoro-acético) y sal potásica del ácido -(4S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acético (preparado mediante conversión con KO <sup>+</sup> SiMe <sub>3</sub> del éster metílico en las sal anhidra siguiendo Tet. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834)	504,0
41	N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-	502,1	Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido	502,1

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H) <sup>+</sup>
	ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida		trifluoroacético) y sal potásica del ácido ((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acético (preparado mediante conversión con KO <sup>t</sup> SiMe <sub>3</sub> del éster metílico en el ácido anhídrico del correspondiente éster metílico sintetizado siguiendo Helvetica Chimica Acta, Vol 75, 1992, 1945-1950)	

**Ejemplo 42****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**5 **8-Metil-1,4-dioxa-spiro (4,5) decan-8-ol**

Preparado mediante el tratamiento de 1,4,-ciclohexano-diona monoetileno acetal con metil litio en éter o MeMg I de acuerdo con el procedimiento descrito en Journal of Organic Chemistry, 71(22), 2006, 8424-8430.

10 **4-metoxi-4-metil-ciclohexanona**

Preparado a partir de la reacción de 8-metil-1,4-dioxa-spiro (4,5) decan-8-ol (11,7 g, 68 mmol), NaH (137 mmol), MeI (273 mmol) y Me<sub>4</sub>NBr (17 mmol) en tetrahidrofurano (150mL) a temperatura ambiente para obtener el compuesto o-metilado 1,4-dioxa spiro seguido por el tratamiento con HCl al 25% (13,5 mL) en acetona para obtener (9,48 g, 97,6%) de la 4-metoxi-4-metil-ciclohexanona deseada como un aceite.

15 **(4-metoxi-4 metil-ciclohexiliden)-acetato de metilo**

Una mezcla de fosfonoacetato de trimetilo (9,11 mL, 56 mmol) y (40 mL, 64 mmol) de n-BuLi (1,6 N) en DME (60 mL) se agitó durante 10 minutos a 0°C. Se añadió 4-hidroxi-4-metil-ciclohexanona (8 g, 56 mmol) y la mezcla se agitó 2,5 horas a 0°C hasta que la TCL indicó la finalización de la reacción. El producto se obtuvo tras la extracción con diclorometano (7,71 g, 69%).

20 **(4-cis/trans-metoxi-4-metil-ciclohexil) acetato de metilo**

Preparado a partir de (4-metoxi-4-metil-ciclohexe-xiliden)-acetato de metilo (7 g, 35 mmol) con Pd/C (10%) (35 mmol) en acetato de etilo bajo hidrógeno toda la noche a temperatura ambiente. EM (m/e): 201,2 (M+H<sup>+</sup>).

25 **N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis,trans-metoxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**

Se preparó ácido (4-cis/trans-metoxi-4-metil-ciclo-hexil) acético (sal de potasio anhidra) mediante la conversión de (4-cis/trans-metoxi-4-metil-ciclohexil) acetato de metilo (0,157 g, 1 mmol) en la sal ácida anhidra utilizando trimetilsilanolato potásico KO<sup>t</sup>SiMe<sub>3</sub> (0,202 g, 2 mmol) y agitando con 2 mL de diclorometano toda la noche siguiendo Tet. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834. El solvente se evaporó y la sal obtenida se disolvió en DMF (2 mL) y reaccionó como se describe para el ejemplo 32, con trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético) (0,300 g, 1 mol) tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,328 g, 1 mmol) y (0,530 mL, 3 mmol) de N-etildiisopropilamina durante 12 horas a temperatura ambiente. EM (m/e): 530,0 (M+H<sup>+</sup>).

35 **Ejemplo 42A****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-metoxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**

Se obtuvo a partir de la separación, utilizando una columna quiral (chiralpak AD), de la mezcla cis y trans de N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida. EM (m/e): 530,0 (M+H<sup>+</sup>).

45 **Ejemplo 42B****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-metoxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**

Se obtuvo a partir de la separación, utilizando una columna quiral (chiralpak AD), de la mezcla cis y trans de N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-metoxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida. EM (m/e): 530,1 (M+H<sup>+</sup>).

50 **Ejemplo 43****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida**

Se preparó como se describe para el ejemplo 32 a partir de ácido 3-metoxi-butírico y trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético) en DMF durante 4-12 horas a temperatura ambiente. EM (m/e): 462,3 (M+H<sup>+</sup>).

55 **Ejemplo 43A****(R)-N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida**

Se obtuvo a partir de la separación, utilizando una columna quirál (chiralpak AD), de N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida. EM (m/e): 462,5 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 43B**

##### **5 (S)-N-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida**

Se obtuvo a partir de la separación, utilizando una columna quirál (chiralpak AD), de N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida. EM (m/e): 462,5 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 44**

##### **10 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoximetil-ciclohexil)-acetamida**

8-metoximetil-1,4-dioxa-spiro[4,5]decano

15 El 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-metanol (2 g, 1 mmol) (disponible comercialmente o preparado como en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(23), 6309-6323; 2005 ) se metiló utilizando MeI (1,81 mL, 29 mmol) y NaH (0,813 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano para obtener tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente 1,4 g (7,8 mmol) del compuesto deseado. EM (m/e): 187,3 (M+H<sup>+</sup>).

(4-metoximetil-ciclohexiliden)-acetato de metilo

20 La 4-metoximetil-ciclohexanona se obtuvo mediante el tratamiento de 8-metoximetil-1,4-dioxa-spiro[4,5]decano (1,45 g, 8 mmol) con HCl 1N (15,6 mL, 16 mmol) en acetona (3 mL). La acetona se eliminó y el producto se extrajo con diclorometano. La 4-metoximetil-ciclohexanona bruta se disolvió en 1 mL de dimetoxietano y se añadió en una mezcla previamente preparada añadiendo n-BuLi (3,54 mL, 6 mmol) a dietilfosfonoacetato de metilo (1,03 g, 5 mmol) en DME mediante agitación durante 10 minutos a 0°C. Tras 2 horas la TLC indicó la formación del (4-metoximetil-ciclohexiliden)-acetato de metilo (0,552 g, 2,7 mmol). EM (m/e): 199,1 (M+H<sup>+</sup>).

(4-metoximetil-ciclohexil)-acetato de metilo

25 Preparado a partir de (4-metoximetil-ciclohexiliden)-acetato de metilo (0,550 g, 3 mol) mediante hidrogenación utilizando Pd/C (10%) (0,295g, 0,3 mmol) en acetato de etilo (15 mL), mezcla 1/3 cis/trans.

##### **30 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoximetil-ciclohexil)-acetamida**

Se preparó a partir de KO<sup>t</sup>SiMe<sub>3</sub> y (4-metoximetil-ciclohexil)-acetato de metilo en su sal de potasio como se describe en el ejemplo 42 y la reacción de la sal con trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético), proporcionó tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio y N-etildiisopropilamina que se agitaron durante 12 horas a temperatura ambiente. La adición de éter y la filtración proporcionó el principal trans-isómero como un sólido blanco. EM (m/e): 530,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 45**

##### **40 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida**

Ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético

Preparado a partir de la hidrólisis de LiOH de (4-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo (disponible comercialmente).

Ácido (4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acético

45 Se preparó utilizando un exceso de MeMgBr (26 mmol) en THF (20 ml) con ácido (4-oxo-ciclohexil)-acético (13 mmol) como se describe en el Journal of American Society 93 (1), 1971, 121-129.

N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acetamida

50 Se preparó como se describe para el ejemplo 32 a partir de (4-Hidroxi-4-metil-ciclohexil)-acético ácido y Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético) en DMF durante 4-12 horas a temperatura ambiente. EM (m/e): 516,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 46**

##### **55 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

Se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de Trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético) en diclorometano con trietilamina y cloruro de acetilo. EM (m/e): 404,4 (M+H<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 47**

##### **60 (4-trans-(2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil)-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico**

La trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) (intermediario F, ejemplo 1) (0,038 g, 0,11 mmol) se disolvió en THF (0,6 mL), se añadió cloruro de etanosulfonilo seguido de trietilamina (0,018 mL, 0,13 mmol) y la solución se agitó toda la noche. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en metanol y se purificó con HPLC preparativa sobre fase reversa eluyendo con acetonitrilo/agua. Las fracciones producidas combinadas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar (0,023 g, 49%) del producto como un sólido de color blanco. EM (m/e): 438,1 (M+H<sup>+</sup>).

65 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 47 se sintetizaron otros derivados a partir de la respectiva trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la

sal del ácido trifluoroacético) y el correspondiente cloruro de sulfonilo. Éstos comprenden los ejemplos 48 a 50 en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM enc. (M+H) <sup>+</sup>
48	4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida	520,1	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y cloruro de bencenosulfonilo	520,3
49	N-trans(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxibencenosulfonamida	515,7	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y cloruro de 4-metoxibenceno sulfonilo	516,3
50	Piridina-3-sulfónico ácido trans(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida	487,6	trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (puede obtenerse como la sal del ácido trifluoroacético) y clorhidrato de cloruro de piridina-3-sulfonilo	488,2

5

**Ejemplo 51****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-cianoacetamida**

Preparado en analogía al ejemplo 32 a partir de trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal de ácido trifluoroacético) y ácido cianoacético con trietil amina como la base. EM (m/e): 429,4 (M+H<sup>+</sup>).

10

**Ejemplo 52****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-ciano-propionamida**

Preparado en analogía al ejemplo 40 a partir de trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido trifluoro-acético) y sal potásica del ácido 3-cianopropiónico (preparada mediante conversión con KO<sup>+</sup>SiMe<sub>3</sub> del éster metílico en la sal ácida anhidra siguiendo Tett. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834). EM (m/e): 443,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

**Ejemplo 53****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-tetrahydro-furan-2-il-acetamida**

Se obtuvo a partir de la separación, utilizando una columna quirál (chiralpak AD), de N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahydro-furan-2-il)-acetamida (Ejemplo 38). EM (m/e): 474,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 54****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciclopropil-acetamida**

El compuesto del título, EM: m/e = 444,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido clorhídrico) y ácido ciclopropilacético.

30

**Ejemplo 55****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida**

El compuesto del título, EM: m/e = 420,2 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido clorhídrico) y ácido glicólico.

35

**Ejemplo 56****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonilo-acetamida**

El compuesto del título, EM: m/e = 482,1/484,0 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (sal del ácido clorhídrico) y ácido metanosulfoniloacético.

40

**Ejemplo 57****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida**

Paso 1: [1,3]dioxan-2-il-acetato de metilo

Se disolvió propano-1,3-diol (2,45 ml, 36 mmol) en 100 ml de THF y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió hidruro sódico (1,43 g, 40 mmol, 55%) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0-5 °C. Se añadió por goteo propionato de metilo (2,97 ml, 36 mmol) disuelto en 10 ml de THF y se agitó durante 3 horas a 0-5°C. La mezcla de

45

reacción se paró con solución de HCl 2N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (diclorometano). El compuesto deseado se obtuvo como un líquido incoloro (2,96 g, 52%).

**Paso 2: N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida**

El [1,3]dioxan-2-il-acetato de metilo (130 mg, 0,81 mmol) (Paso 1) se disolvió en 2 ml de THF, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (102 mg, 2,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente orgánico se evaporó y la mezcla acuosa se acidificó con HCl 2N a pH 1. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se añadió trans-4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (como una sal del ácido clorhídrico) (150 mg, 0,41 mmol) (Ejemplo 32, Intermediario F) en 1 ml de DMF. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (205 µl, 1,22 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio [TBTU] (157 mg, 0,49 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se paró con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (diclorometano / metanol gradiente 100:0 -> 90:10). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido de color amarillo claro (61 mg, 33%), EM: m/e = 490,3 (M+H<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 58**

#### **N-trans-(4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida**

**Paso 1: clorhidrato de 5-cloro-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol**

El compuesto del título puede prepararse de acuerdo con la bibliografía descrita en la patente WO02066446 (Ejemplo 46 y 48) utilizando 5-cloro-2-fluorobenzaldehído como material de partida.

**Paso 2: Trans-(4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo**

El compuesto del título, EM: m/e = 462,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 1, intermediario E a partir de una mezcla de clorhidrato de 5-cloro-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol y trans-[4-(2-oxoetil)-ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo 1, Intermediario C).

**Paso 3: Clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina**

Trans-(4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-carbamato de terc-butilo (1,35 g, 2,92 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y se añadió HCl 4N en dioxano (8,8 ml, 38,8 mmol). La suspensión blanca se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con éter diisopropílico y se filtró. Los cristales se lavaron con éter diisopropílico y se secaron durante 2 horas a 50°C y <20 mbar, para obtener la sal deseada como un sólido de color blanco (1,65 g, cuant.) [EM: m/e = 362,2 (M+H<sup>+</sup>)].

**Paso 4: N-trans-(4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida**

Se preparó como se describe para el ejemplo 40 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 58, paso 3) y sal potásica del ácido trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acético (preparado a partir de 4-hidroxifenil acetato de metilo y aleación aluminio-níquel en MeOH y posterior metilación con NaH, MeI y mediante conversión con KO<sup>t</sup>SiMe<sub>3</sub> del éster metílico con la sal ácida anhidra siguiendo Tett. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834). EM: m/e = 516,0/517,1 (M+H<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 59**

#### **N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida**

**Paso 1: Clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina**

El compuesto del título, EM: m/e = 346,2 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 58, paso 1, 2 y 3 partiendo de 2,5-difluorobenzaldehído.

**Paso 1: N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida**

El compuesto del título, EM: m/e = 424,2 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 47 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y cloruro de metansulfonilo.

### **Ejemplo 60**

#### **N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida**

**Paso 1: Clorhidrato de trans-4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina**

El compuesto del título, EM: m/e = 380,3/382,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 58, paso 1, 2 y 3 partiendo de 4-cloro-2,5-difluorobenzaldehído.

**Paso 2: N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida**

El compuesto del título, EM: m/e = 466,1/468,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 3-metoxipropiónico.



**Ejemplo 61****N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahydro-furan-2-il)-acetamida**

5 El compuesto del título, EM: m/e = 492,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 60 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido 2-(tetrahydro-furan-2-il)-acético (preparado mediante hidrólisis del éster metílico disponible comercialmente).

**Ejemplo 62****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida**

10 Paso 1: Clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina  
El compuesto del título, EM: m/e = 364,4 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 58, paso 1, 2 y 3 partiendo de 2,4,5-trifluorobenzaldehído.

**Paso 2: N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida**

15 El compuesto del título, EM: m/e = 436,3/437,4 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido metoxiacético.

**Ejemplo 63****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida**

20 El compuesto del título, EM: m/e = 504,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 40 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y sal potásica del ácido rac-trans-(3-metoxi-ciclopentil)-acético (preparado a partir de rac-trans-(3-hidroxi-ciclopentil)-acetato de metilo (*Helvetica Chimica Acta – Vol. 75 (1992) Página 1945 y 1950*) y posterior metilación con NaH, MeI y mediante conversión con KO<sup>t</sup>SiMe<sub>3</sub> del éster metílico en la sal ácida anhidra siguiendo Tett. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834).

**Ejemplo 64****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida**

30 El compuesto del título, EM: m/e = 518,4 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 40 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y sal potásica del ácido trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acético (preparado a partir de 4-hidroxifenil acetato de metilo y aleación aluminio-níquel en MeOH y posterior metilación con NaH, MeI y mediante conversión con KO<sup>t</sup>SiMe<sub>3</sub> del éster metílico en la sal ácida anhidra siguiendo Tett. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834).

**Ejemplo 65****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida**

40 El compuesto del título, EM: m/e = 450,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y ácido 3-metoxipropiónico.

**Ejemplo 66****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

45 El compuesto del título, EM: m/e = 406,3 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y ácido acético.

**Ejemplo 67****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida**

50 El compuesto del título, EM: m/e = 422,2 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y ácido glicólico.

**Ejemplo 68****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-propionamida**

60 El compuesto del título, EM: m/e = 436,0 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y ácido 3-hidroxipropiónico.

**Ejemplo 69****N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida**

65 El compuesto del título, EM: m/e = 504,1 (M+H<sup>+</sup>), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 40 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y sal potásica del ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético (preparado a partir de 4-hidro-xifenil acetato

de metilo y aleación aluminio-níquel en MeOH y mediante conversión con  $\text{KO}^t\text{SiMe}_3$  del éster metílico en la sal ácida anhidra siguiendo Tett. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834).

#### **Ejemplo 70**

##### **N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida**

El compuesto del título, EM: m/e = 490,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 40 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y sal potásica del ácido rac-trans-(3-hidroxi-ciclopentil)-acético (preparado como se describe en la bibliografía de *Helvetica Chimica Acta – Vol. 75 (1992) Página 1945 y 1950* y mediante conversión con  $\text{KO}^t\text{SiMe}_3$  del éster metílico en la sal ácida anhidra siguiendo Tett. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834).

#### **Ejemplo 71**

##### **Trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidropiran-4-carboxílico**

El compuesto del título, EM: m/e = 476,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico.

#### **Ejemplo 72**

##### **N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida**

El compuesto del título, EM: m/e = 492,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 40 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (ejemplo 62, paso 1) y sal potásica del ácido [1,3]dioxan-2-il-acético (preparado como se describe en el ejemplo 57, paso 1 y mediante conversión con  $\text{KO}^t\text{SiMe}_3$  del éster metílico en la sal ácida anhidra siguiendo Tett. Letters, 25(51), 1984, 5831-5834).

#### **Ejemplo 73**

##### **N-trans-(4-{2-[4-(6-Metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida**

**Paso 1:** Clorhidrato de trans-4-{2-[4-(6-metil-benzo [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina

El compuesto del título, EM: m/e = 342,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 58, paso 1, 2 y 3 partiendo de 2-fluoro-4-metilbenzaldehído.

**Paso 2:** N-trans-(4-{2-[4-(6-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

El compuesto del título, EM: m/e = 384,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), se preparó de acuerdo con el método general del ejemplo 32 a partir de clorhidrato de trans-4-{2-[4-(6-metil-benzo[d] isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina y ácido acético.

#### **Ejemplo A**

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

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

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

#### **Ejemplo B**

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

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg

Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se pueden tamizar y mezclar y después introducir en cápsulas de tamaño 2.

### **Ejemplo C**

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

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

5

### **Ejemplo D**

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

#### **Contenido de la cápsula**

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

#### **Cápsula de gelatina**

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

10

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

### **Ejemplo E**

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

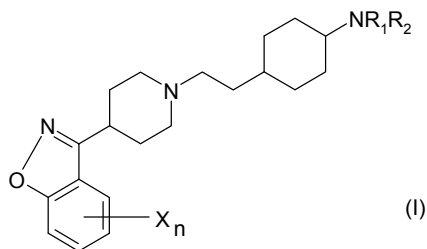
Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato magnésico	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

15

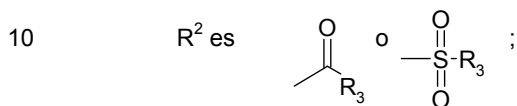
El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato magnésico y los aditivos aromatizantes y se introduce en los sobres.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en el que:  
 X es independientemente halógeno, ciano; alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> o haloalquilo-C<sub>1-6</sub>;  
 n es 0, 1, 2 o 3;  
 R<sup>1</sup> es H o alquilo-C<sub>1-6</sub>;



15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo-C<sub>1-6</sub>, alqueno-C<sub>2-6</sub>, alquino-C<sub>2-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-10</sub>, arilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que están opcionalmente sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

20 halo,  
 ciano,  
 -SO<sub>2</sub>-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 hidroxilo,  
 alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 -CO(O)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 25 alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 cicloalquilo-C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y  
 -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> es H o alquilo-C<sub>1-6</sub> y en el que R<sup>c</sup> es H, alquilo-C<sub>1-6</sub> o arilo opcionalmente  
 30 sustituido por uno o más R<sup>a</sup>;  
 en el que R<sup>a</sup> se selecciona a partir de:

35 halo,  
 ciano,  
 oxo,  
 hidroxilo,  
 halobencenosulfonilo,  
 alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 -NH(CO)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 40 dialquilamino-C<sub>1-6</sub>,  
 -O(CO)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 alquilosulfonilo-C<sub>1-6</sub>,  
 alcoxi-C<sub>1-6</sub>,  
 haloalcoxi-C<sub>1-6</sub>,  
 45 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros  
 arilo,  
 ariloxi, o  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

X es flúor o cloro;  
 n es 0, 1 o 2;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno;

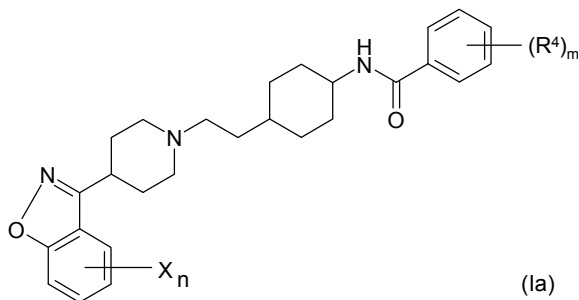


R<sup>2</sup> es, y

en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1;  
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

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



en el que

X es flúor o cloro;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

halo,

ciano,

hidroxi,

alquilo-C<sub>1-6</sub>,

haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,

dialquilamino-C<sub>1-6</sub>,

-CO(O)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,

alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

cicloalquilo-C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,

heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y

-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,

en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

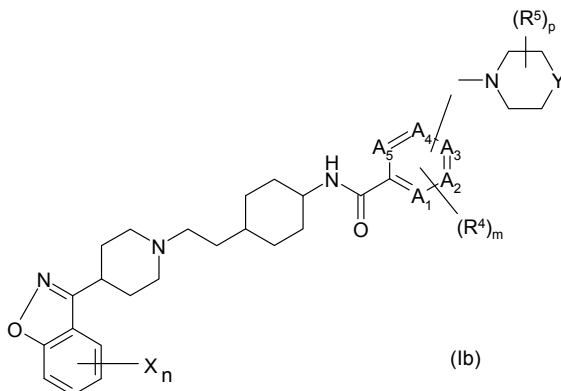
15

20

25

30

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



en el que

X es flúor o cloro;

n es 0, 1 o 2;

m, p son independientemente el uno del otro 0, 1 o 2;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están seleccionados del grupo que consiste en:

halo,

ciano,

hidroxi,

35

alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 -CO(O)-alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 alcoxi-C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 cicloalquilo-C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 arilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>,  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>a</sup>, y  
 -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,  
 en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1;  
 Y es oxígeno o -SO<sub>2</sub>-;  
 uno, dos o tres de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son nitrógeno y los otros son CR<sup>6</sup>, o A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son CR<sup>6</sup> en los  
 que  
 cada R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno o R<sup>7</sup>; y  
 cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, alquilamino-C<sub>1-6</sub>, N,N-dialquila-  
 mino-C<sub>1-6</sub>, halo, halo-alquilo-C<sub>1-6</sub>, halo-alcoxi-C<sub>1-6</sub>, hetero-alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilosulfonilo-C<sub>1-6</sub>, alquilosulfanilo-  
 C<sub>1-6</sub>, ciano;  
 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Un compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que  
 X es flúor;

n, m son 0 o 1;

p es 0;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

halo,

ciano,

hidroxi,

alquilo-C<sub>1-6</sub>,

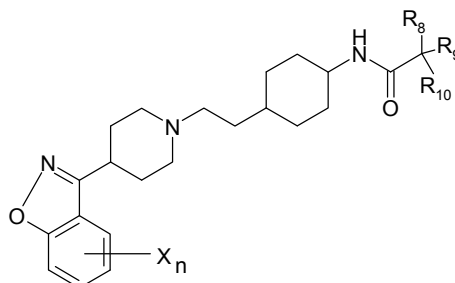
haloalquilo-C<sub>1-6</sub>,

Y es oxígeno o -SO<sub>2</sub>-;

uno o dos de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son nitrógeno y los otros son CH<sub>2</sub>;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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



(Ic)

en el que

X es flúor o cloro;

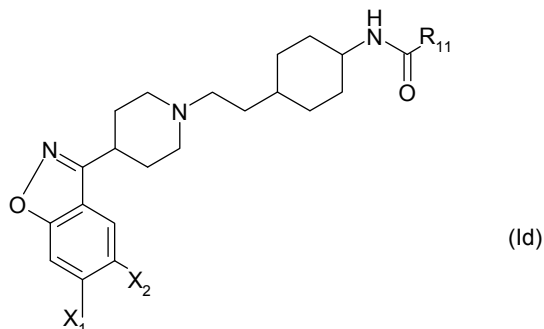
n es 0, 1 o 2;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> forma un anillo saturado de 3-, 4-, 5-, o 6- miembros, que comprende opcionalmente uno o dos  
 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno y nitrógeno;

R<sup>10</sup> puede ser un sustituyente en el anillo formado por R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> y se selecciona del grupo que consiste en  
 halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, haloalquilo-C<sub>1-6</sub> y alcoxi-C<sub>1-6</sub>;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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



en el que

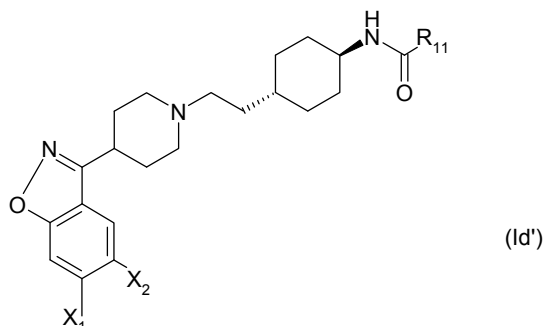
$X_1 = H$  y  $X_2 =$  flúor o cloro; o

$X_2 = H$  y  $X_1 =$  flúor o cloro; y

$R^{11}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo- $C_{1-6}$  y alcoxi- $C_{1-6}$ , que están opcionalmente sustituidos por halógeno, hidroxilo, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , alcoxi- $C_{1-6}$  y  $C_{5-6}$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-6}$  o alcoxi- $C_{1-6}$ ;

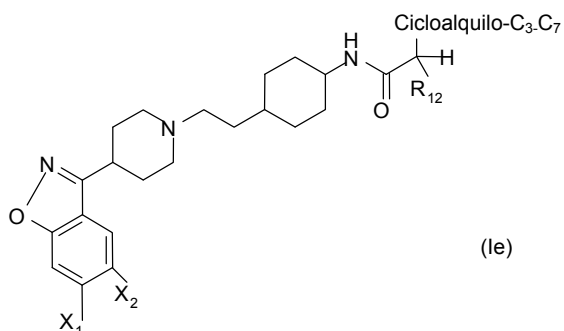
así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de fórmula (Id') de acuerdo con la reivindicación 7:



en el que  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $R^{11}$  son como se ha definido en la reivindicación 7; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de fórmula (Ie) de acuerdo con la reivindicación 1:



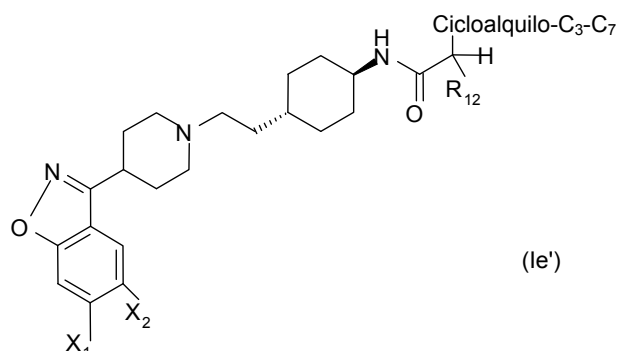
en el que

$X_1 = H$  y  $X_2 =$  flúor o cloro; o

$X_2 = H$  y  $X_1 =$  flúor o cloro; y

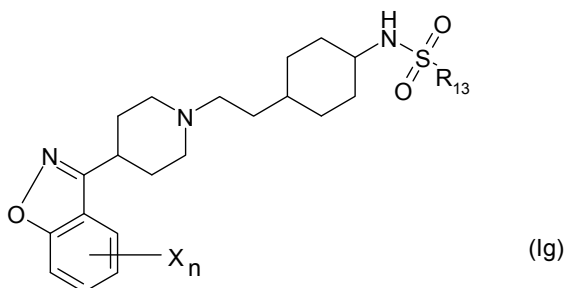
$R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo- $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$  y alcoxi- $C_{1-6}$ ; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un compuesto de fórmula (Ie') de acuerdo con la reivindicación 9:



5 en el que  $X_1$ ,  $X_2$ , y  $R^{12}$  son como se ha definido en la reivindicación 9; así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Un compuesto de fórmula (Ig) de acuerdo con la reivindicación 1:



10 en el que  
 X es flúor o cloro;  
 n es 0, 1 o 2;  
 15  $R^{13}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo-  $C_{1-6}$ , haloalquilo- $C_{1-6}$ , alcoxi- $C_{1-6}$ , arilo opcionalmente sustituido por uno o más  $R^a$ , y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más  $R^a$ ;  
 $R^a$  halo, alquilo- $C_{1-6}$  y alcoxi- $C_{1-6}$ ;  
 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 4N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida
- trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico,
- 25 N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,
- N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,
- N-Trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida,
- trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico,
- 30 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridazina-3-carboxílico,
- trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,
- 3-fluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,
- trans-4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexilamina,
- N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-benzamida,
- 4-terc-Butoxi-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,
- 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,
- 40 4-(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,
- N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida,



- N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-isonicotinamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida,  
 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,3-dihidro-  
 benzo[1,4]dioxina-2-carboxílico,
- 5 N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida,  
 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-  
 ciclopropanocarboxílico,
- 10 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-trifluoro-metil-  
 ciclobutanocarboxílico,  
 3,3,3-Trifluoro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida,  
 2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,  
 4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,  
 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3] dioxol-5-  
 carboxílico,
- 15 N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida,  
 20 4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida,  
 4-(1,1-dioxo-1,6,4-tiomorfolin-4-il)-N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-  
 benzamida,  
 trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3] dioxol-5-  
 carboxílico,
- 25 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propionamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-2-il)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida,  
 30 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclo-hexil)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1,4-dioxo-spiro[4,5]dec-8-il)-  
 acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida,  
 35 (R)-N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-butiramida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-pipe-ridin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dio-xolan-4-il)-  
 acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-  
 acetamida,
- 40 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-4-metil-ciclohe-xil)-  
 acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-trans-metoxi-4-metil-ciclohexil)-  
 acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-cis-metoxi-4-metil-ciclohexil)-  
 acetamida,
- 45 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida,  
 (R)-N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida,  
 (S)-N-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoximetil-ciclo-hexil)-  
 acetamida,
- 50 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxi-4-metil-ciclo-hexil)-  
 acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,  
 (4-trans-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico,
- 55 4-cloro-N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-metoxi-bencenosulfonamida, y  
 trans-(4-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido piridina-3-sulfónico,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-ciano-propionamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciano-acetamida,
- 60 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-tetrahidro-furan-2-il-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-ciclopropil-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonilo-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida,
- 65 N-trans-(4-{2-[4-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propiona-mida,

- N-trans-(4-{2-[4-(6-cloro-5-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida,  
 5 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida,  
 10 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-propionamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1R,3R)-3-hidroxi-ciclopentil)-acetamida,  
 15 trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico,  
 N-trans-(4-{2-[4-(5,6-difluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,3]dioxan-2-il-acetamida,  
 N-trans-(4-{2-[4-(6-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida.
- 20 13. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos, adicción a drogas, depresión, ansiedad, dependencia de fármacos, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que comprenden paranoia y delirios.
- 25 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento o prevención de trastornos cognitivos, adicción a drogas, depresión, ansiedad, dependencia de fármacos, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía, depresión psicótica y psicosis que comprenden paranoia y delirios.
- 30 15. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 así como su sal farmacéuticamente aceptable para la elaboración de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos, adicción a drogas, depresión, ansiedad, dependencia de fármacos, demencias, deterioro de la memoria, trastornos psicóticos que incluyen la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedad bipolar, manía,
- 35 depresión psicótica y psicosis que comprenden paranoia y delirios.