

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 430**

51 Int. Cl.:

C07D 317/66 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2012 E 12705101 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2675798**

54 Título: **Nuevos compuestos de benzodioxol-piperazina**

30 Prioridad:

17.02.2011 EP 11154780

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

23.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ SARMIENTO, ROSA MARÍA y
WICHMANN, JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 546 430 T3

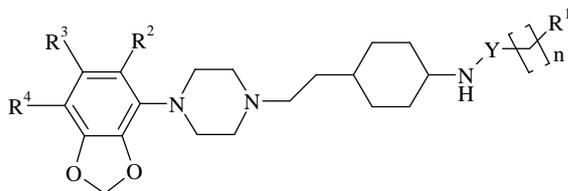
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos compuestos de benzodioxol-piperazina

- 5 La presente invención se refiere a moduladores duales de los receptores de 5-HT_{2A} y D₃, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos.

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



10

en la que R¹, R², R³, R⁴, n e Y tienen los significados aquí definidos y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una gran afinidad y selectividad por los receptores no solo de la dopamina D₃ sino también de la serotonina 5-HT_{2A} y son eficaces, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de trastornos psicóticos así como de otras enfermedades, por ejemplo la depresión y la ansiedad, la adicción a las drogas, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención, la demencia y el desequilibrio de la memoria, al mismo tiempo llevan asociados menos efectos secundarios. Los
- 20 trastornos psicóticos abarcan una gran variedad de enfermedades, que incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, las manías, la depresión psicótica y otras psicosis que incluyen la paranoia y los delirios.

- 25 En concreto, la esquizofrenia se caracteriza por una sintomatología compleja que incluye síntomas positivos (es decir, delirios y alucinaciones) y síntomas negativos (es decir, anhedonia, fluencia y productividad restringidas del pensamiento y del habla). Además, ahora está bien reconocido que el trastorno cognitivo es la tercera categoría más importante del diagnóstico de la esquizofrenia, caracterizada por la pérdida de la memoria de trabajo así como por otras deficiencias. Otros síntomas incluyen la agresividad, la depresión y la ansiedad (Stahl, S.M., Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, segunda edición, Cambridge University
- 30 Press, Cambridge, GB, 2000).

- La dopamina, un importante neurotransmisor de la catecolamina, interviene en la regulación de un gran número de funciones, que incluyen la emoción, el conocimiento, las funciones motoras y el refuerzo positivo. Las actividades biológicas de la dopamina están mediadas por receptores asociados con la proteína G (GPCR) y en el ser humano
- 35 se han identificado cinco receptores distintos de la dopamina D₁-D₅, de los que los receptores del tipo D₂ (D₂, D₃ y D₄) se unen a la proteína G llamada G_{αi}. El receptor de la dopamina D₃ se expresa en alto grado en el núcleo acumbente y se cree que modula el mecanismo mesolímbico que consiste en las proyecciones neuronales del área tegmental ventral, del hipocampo y de la amígdala hacia el núcleo acumbente, que se proyecta hacia las cortezas prefrontal y cingulada así como hacia diversos núcleos del tálamo. Se cree que el circuito límbico es importante para
- 40 el comportamiento emocional y, por ello, se han propuesto los antagonistas del receptor de D₃ para modular los síntomas psicóticos, como son las alucinaciones, los delirios y los trastornos del pensamiento (Joyce, J.N. y Millan M.J., Drug Discovery Today 10, pp. 917-25, 2005). Se ha publicado además que los pacientes esquizofrénicos que no han tomado fármacos presentan niveles alterados de expresión del receptor de la D₃ (Gurevich, E.V. y col., Arch. Gen. Psychiatry 54, 225-232, 1997) y liberación de dopamina (Laruelle, M., Presentación en el Instituto de
- 45 Investigaciones Internacionales Servier, convención de trabajo sobre la esquizofrenia: bases patológicas y mecanismos de la acción antipsicótica, Chicago, IL, 2000), lo cual indica que una homeostasis alterada de la dopamina desempeña un papel importante en la etiología de los síntomas esquizofrénicos.

- El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) interviene en diversos estados patológicos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia (Kandel, E.R. y col. (coord.) Principles of Neural Science, 3^a edición, Appleton & Lange, Norwalk, CT, 2000). La intervención de la serotonina en trastornos psicóticos se ha sugerido a raíz de múltiples
- 50 estudios, que incluyen el tratamiento de humanos con un fármaco psicotrópico, el ácido lisérgico (LSD; un agonista de la serotonina), que puede inducir síntomas de tipo esquizofrenia, por ejemplo alucinaciones (Leikin, J.B. y col., Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 4, 324-350, 1989). Además se han detectado en pacientes esquizofrénicos una
- 55 distribución cerebral alterada de los receptores de la serotonina así como un tono serotoninérgico alterado (Harrison, P.J., Br. J. Psychiatry suppl. 38, 12-22, 1999).

En los mamíferos, la serotonina despliega su actividad biológica a través de un grupo de 14 receptores GPCR de la 5-HT. El receptor de la 5-HT_{2A} se expresa de forma muy predominante en el la corteza prefrontal y en niveles más bajos en los ganglios basales y el hipocampo del cerebro humano y está asociado de modo predominante con la proteína G llamada G_{αq}. Los estudios de nexo genético de un polimorfismo de la 5-HT_{2A} con la esquizofrenia (Spurlock, G. y col., *Mol. Psychiatry* 3, 42-49, 1998), así como la capacidad de respuesta a los fármacos antipsicóticos (Arranz, M.J. y col., *Lancet* 355, 1615-1616, 2000), sugieren además un rol del receptor de la 5-HT_{2A} tanto en el tratamiento como en la patología de la psicosis. Además, parece que la neurotransmisión dopaminérgica está regulada en modo aferente por el receptor de la 5-HT_{2A} (Porrás, G. y col., *Neuropsychopharmacology* 26, 311-324, 2002). En su conjunto, se han propuesto los antagonistas del receptor de la 5-HT_{2A} como agentes idóneos para el tratamiento de trastornos asociados con sistemas dopaminérgicos disfuncionales. Se ha reconocido además que el antagonismo con el receptor de la 5-HT_{2A} es beneficioso para el tratamiento de la psicosis (de Angelis, L., *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3, 106-112, 2002).

Además de los trastornos psicóticos mencionados anteriormente, se ha publicado además que los receptores de la D₃ y de la 5-HT_{2A} están relacionados con otras psicosis, que incluyen la paranoia y los delirios (Reavill, C. y col., *JPET* 294, 1154-1165, 2000; Harrison, P.J., *Br. J. Psychiatry* supl. 38, 12-22, 1999), con la dependencia de las drogas y el abuso y la abstinencia (Vorel, S.R. y col., *E.L., J. Neurosci.* 22, 9595-9603, 2002; Campos, A.C. y col., *Soc. Neurosci. Abstr.* 322.8, 2003; Ashby, C.R. y col., *Synapse* 48, 154-156, 2003); con los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) (Retz, W. y col., *J. Neural. transm.* 110, 531-572, 2003; Levitan, R.D. y col., *J. Affective Disorder* 71, 229-233, 2002); así como con la ansiedad y la depresión (Reavill, C. y col., *JPET* 294, 1154-1165, 2000; Drescher, K. y col., *Am. Soc. Neurosci.* 894-6, 2002).

Actualmente, la medicación empleada para tratar la esquizofrenia, la manía bipolar y otras psicosis, incluye los fármacos antipsicóticos, tanto los típicos (preferentemente D₂/D₃) o como más recientemente los atípicos, que despliegan una polifarmacología que interacciona con múltiples receptores (p.ej., D₁, D₂, D₃, D₄, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁, M₁, M₂, M₄, etc.) (Roth, B.L. y col., *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 353-359, 2004). Estos antipsicóticos, aunque son relativamente eficaces (algunos pacientes presentan resistencia al tratamiento) para el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, son menos eficaces para tratar los síntomas negativos, las deficiencias cognitivas y la depresión y la ansiedad asociadas, todos ellos conducen a una reducción de la calidad de vida del paciente y a problemas socioeconómicos. Además, la aceptación por parte del cliente se somete a una dura prueba debido al predominio de los efectos secundarios, como son el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales (EPS) y los efectos cardiovasculares (Lieberman J.A. y col., *N. Engl. J. Med.* 353, 1209-1223, 2005).

En la presente invención se describen compuestos de gran afinidad y selectividad mejorada para los receptores de D₃ y 5-HT_{2A} y se proponen para tratar las psicosis y otras enfermedades, ya que llevan asociados menos efectos secundarios. Los compuestos de la invención son moduladores duales de los receptores de la 5-HT_{2A} y D₃ y son selectivos para el receptor de la D₂.

El tratamiento con fármacos antipsicóticos se complica con frecuencia debido a efectos secundarios serios de un amplio antagonismo de la D₂, sobre todo el síndrome extrapiramidal o parkinsoniano causado por el antagonismo de la proyección dopaminérgica de la sustancia negra al cuerpo estriado. El bloqueo del receptor de la D₂ induce la catalepsia y se ha asociado con efectos negativos contra la actividad cognitiva. También el bloqueo preferente de los receptores de la D₃ frente a la D₂ preserva y/o intensifica la función cognitiva e incrementa la transmisión colinérgica frontocortical (Joyce, J.N., Millan, M.J., *Drug Discovery Today* 10, 917-925, 2005; Moore, N.A. y col., *European Journal of Pharmacology* 237, 1-7, 1993; Barth, V.N., Typical and atypical antipsychotics: Relationships between rat in vivo dopamine D(2) receptor occupancy assessed using LC/MS and changes in neurochemistry and catalepsy. Disertación en la universidad de Indiana (2006); Millan, M.J. y col., *Fr. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 324, 1212-1226, 2008; Wiecki, T.V. y col., *Psychopharmacology* 204, 265-277, 2009).

Los agentes antipsicóticos típicos actualmente en el mercado despliegan un antagonismo con la D₂ y en su mayor parte tienen efectos secundarios extrapiramidales (EPS), por ejemplo el seudoparkinsonismo y discinesia tardía (Howard, H.R., Seeger, T.F., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 28, 39, 1993). Se ha demostrado con ensayos de unión selectiva que los receptores de la D₂ están más concentrados en las regiones estriadas del cerebro, que son las que efectúan el control locomotor, y menos concentradas en las regiones límbicas, que son las que realizan los procesos cognitivos. Los receptores de la D₃ están más concentrados en las regiones límbicas que en las estriadas. Se cree, por tanto, que los ligandos selectivos de la D₃ pueden aliviar los síntomas de la esquizofrenia sin provocar los EPS asociados con el bloqueo de los receptores de la D₂ (Gackenheim, S.L. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274, 1558, 1995; Belliotti, T.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 2403, 1997).

A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos aquí empleados tienen los significados que los expertos del ámbito de esta invención les atribuyen habitualmente. Aunque pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos para poner en práctica o para comprobar la invención, los métodos y materiales apropiados se describen a continuación.

La nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique otra cosa.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras presentes indica la presencia de un hidrógeno, a menos que se defina de otro modo.

5 Las definiciones aquí establecidas se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Se contempla que las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, p.ej. "heterocicloalquil-arilo", "haloalquil-heteroarilo", "aril-alquil-heterocicloalquilo" o "alcoxi-alquilo". El último componente de la combinación es un resto que está sustituido por los componentes precedentes de la combinación, pero en orden inverso.

10 Si se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" indica desde un sustituyente hasta el número máximo posible de sustituyentes, es decir, el reemplazo desde un átomo de hidrógeno a la totalidad de los átomos de hidrógeno por sustituyentes.

15 El término "opcional" u "opcionalmente" indica que el acontecimiento o circunstancia mencionado a continuación puede ocurrir, pero no de modo forzoso, y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre.

20 El término "sustituyente" indica un átomo o un grupo de átomos que reemplazan a un átomo de hidrógeno de la molécula original.

25 El término "sustituido" significa que el grupo mencionado lleva uno o más sustituyentes. Cuando un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona un gran número de sustituyentes posibles, entonces los sustituyentes se eligen con independencia y no necesariamente tienen que ser idénticos. El término "sin sustituir" significa que el resto mencionado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" indica que el resto mencionado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos con independencia entre un grupo de sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" significa de un sustituyente al mayor número posible de sustituyentes, es decir, el reemplazo desde un átomo de hidrógeno hasta todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes.

30 El término "compuesto(s) de esta invención" y "compuesto(s) de la presente invención" indica los compuestos de la fórmula (I) y sus estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales (p.ej. sales farmacéuticamente aceptables).

35 Se puede apreciar que los compuestos de la presente invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales, generando derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de regenerar "in vivo" a los compuestos originales de la presente invención, están completados también dentro del alcance de esta invención.

40 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" indica los derivados de los compuestos de la presente invención, en los que el grupo carboxi se ha convertido en un grupo éster; con grupo carboxi se indica un resto -C(O)O-. Los ésteres de metilo, etilo, metoximetilo, metoxitiometilo y pivaloiloximetilo son ejemplos de ésteres apropiados. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los derivados de los compuestos de la presente invención, en los que los grupos hidroxilo se han convertido en los ésteres correspondientes por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico y que
45 no son tóxicos para los organismos vivos.

50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales que no son molestas (indeseables) en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales de adición de ácido y las sales de adición de base.

55 El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos elegidos entre los ácidos carboxílicos y sulfónicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos y heterocíclicos, por ejemplo el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico.

60 El término "sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base. Los ejemplos de sales inorgánicas aceptables incluyen las sales sódicas, potásicas, amónicas, cálcicas, magnésicas, de hierro, de cinc, de cobre, de manganeso y de aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo las sales de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína,
65

hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas de poliamina.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas aquí empleadas se rigen en general por los manuales de S.P. Parker, coord., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Para describir un compuesto ópticamente activo se emplean los prefijos D y L o R y S que indican la configuración absoluta de la molécula respecto a su(s) centro(s) quiral(es). Los sustituyentes unidos al centro quiral en cuestión se clasifican según la regla de secuencias de Cahn, Ingold y Prelog (Cahn y col., Angew. Chem. Inter. Edit. 5, 385, 1966; errata 511). Los prefijos D y L o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de la rotación del plano de la luz polarizada provocada por el compuesto, (-) o L indican que el compuesto es levógiro. El prefijo (+) o D indica que el compuesto es dextrógiro.

El término "configuración trans" indica una configuración de molécula, en la que un par de sustituyentes está unido a lados opuestos del grupo estereoisomérico.

El término "grupo protector" indica el grupo, que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que la reacción química puede efectuarse selectivamente en otro sitio reactivo no protegido, en el significado asociado convencionalmente con este término en química sintética. Los grupos protectores pueden eliminarse después, en el momento oportuno. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi y los grupos protectores de hidroxilo.

El término "grupo protector de amino" indica grupos que sirven para proteger un grupo amino e incluye a los grupos bencilo, benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (Boc) y trifluoracetilo. Otros ejemplos de estos grupos se encontrarán en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, coord., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, capítulo 5 y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. El término "grupo amino protegido" indica un grupo amino sustituido por grupos protectores de amino.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro" pueden utilizarse indistintamente e indican el flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos especiales el flúor y el cloro.

El término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, en especial de 1 a 7 átomos de carbono, de modo más especial de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo. Son grupos alquilo especiales el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo e isobutilo.

El término "alcoxi" indica un resto -O-R', en el que R' es alquilo. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen el metoxi, etoxi, isopropoxi y tert-butoxi. Un alcoxi especial es el metoxi.

El término "haloalquilo" indica un resto alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un átomo de halógeno, iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al monofluor-, difluor- o trifluor-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo el 3,3,3-trifluorpropilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, fluormetilo o trifluormetilo. El término "perhaloalquilo" indica un resto alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. Un haloalquilo especial es el trifluormetilo.

El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Un hidroxialquilo especial es el hidroximetilo. El término "haloalcoxi" indica un resto alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen al monofluor-, difluor- o trifluor-metoxi, -etoxi o -propoxi, por ejemplo el 3,3,3-trifluorpropoxi, 2-fluoretoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, fluormetoxi o trifluor-metoxi. El término "perhaloalcoxi" indica un resto alcoxi, en el que todos los átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes.

El término "cicloalquilo" indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, en especial un resto hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa que consta de dos carbociclos saturados que tienen en común uno o más átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son: el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son: biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo. Son cicloalquilos especiales el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Son cicloalquilos muy especiales el ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquilalquilo” indica un resto alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen al ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

- 5 El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo mono- o bicíclico, monovalente, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 9 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico significa que consta de dos ciclos que tienen en común dos átomos, es decir, el puente que separa a los dos anillos es un enlace sencillo o bien una cadena formada por uno o dos átomos. Los ejemplos de heterocicloalquilo monocíclico saturado son el azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, piperidino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazino o oxazepano. Los ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico saturado son el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidino, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolino, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridino o dihidropirano. Son heterocicloalquilos especiales el oxetano, tetrahidrofuranilo, 1,1-dioxo-tetrahydro-1,6-tiofenilo, tetrahidropirano, piperazino, piperidino, morfolino y dioxano. Son heterocicloalquilos muy especiales el tetrahidropirano y el dioxano.

- 20 El término “aromático” indica la idea convencional de carácter aromático definida en la bibliografía técnica, en especial en el Compendio de Terminología Química de la IUPAC, 2ª edición, A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

- 25 El término “arilo” indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un arilo especial es el fenilo.

- 30 El término “heteroarilo” indica un sistema de anillo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, de 5 a 10 átomos en el anillo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furano, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridino, pirazino, pirazolilo, piridazino, pirimidino, triazino, azepino, diazepino, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purino, quinolino, isoquinolino, quinazolino o quinoxalino. Son heteroarilos especiales el isoxalilo, imidazolilo, piridino, 2,3-dihidroindolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolino, cromo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo. Son heteroarilos muy especiales el isoxalilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolino, cromo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo.

El término “oxo” indica un átomo de oxígeno divalente =O.

- 40 El término “farmacéuticamente aceptable” define un atributo de un material, que es útil para fabricar una composición farmacéutica, y que en general es seguro, no tóxico y no molesto (no indeseable) desde el punto de vista biológico, ni desde ningún otro punto de vista, y que es aceptable para el uso farmacéutico humano y también para el uso veterinario.

- 45 El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” indica cualquier ingrediente que no tenga actividad terapéutica y que no sea tóxico, por ejemplo los desintegrantes, aglutinantes, cargas de relleno, disolventes, tampones, agentes tónicos, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes empleados para formular productos farmacéuticos.

- 50 El término “composición farmacéutica” (o “composición”) indica una mezcla o solución que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden administrarse a un mamífero, p.ej. un ser humano que los necesite.

- 55 El término “concentración inhibidora semimáxima” (IC_{50}) indica la concentración de un compuesto particular requerida para lograr la inhibición del 50 % de un proceso biológico “in vitro”. Los valores IC_{50} pueden convertirse en logarítmicos, que son los valores pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), en este caso los valores más elevados indican potencias exponencialmente mayores. El valor IC_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, p.ej. de las concentraciones empleadas. El valor IC_{50} puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973).

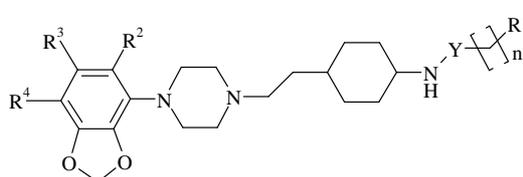
- 60 El término “constante de disociación” (K_d) indica la tendencia de un complejo (formado p.ej. por un ligando y un receptor) a disociarse de modo reversible en las condiciones de equilibrio.

- 65 El término “constante de inhibición” (K_i) indica la afinidad de fijación absoluta de un inhibidor concreto sobre un receptor. Se mide efectuando ensayos de fijación en competencia y es igual a la concentración, en la que el inhibidor concreto ocuparía el 50 % de los receptores, en caso de que no estuviera presente un ligando competidor (p.ej. un

radioligando). Los valores K_i pueden convertirse en valores logarítmicos pK_i ($-\log K_i$), en tal caso los valores más elevados indican potencias exponencialmente mayores.

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

5



(I)

en la que:

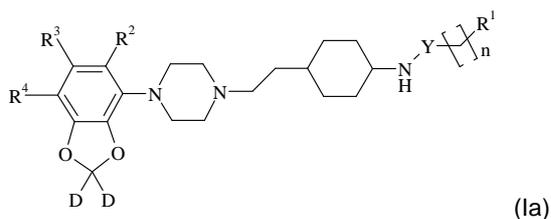
- 10 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-NR^7R^8$, $-C(O)-NR^7R^8$ o $-S(O)_2-R^7$; dichos alquilo, haloalquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R^5 ; y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R^6 ;
- 15 R^2 , R^3 , R^4 son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o haloalcoxi;
 R^5 es ciano, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R^6 ;
- 20 R^6 es halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, oxo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
 R^7 , R^8 son con independencia hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilo sustituido por halógeno o heteroarilo;
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; y los análogos deuterados de los mismos.
- 25 Son formas de ejecución especiales de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y los análogos deuterados de los mismos.

- 30 Se da por supuesto además que cualquier forma de ejecución relativa a un resto específico n , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 aquí descrita puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro resto n , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 o R^8 aquí descrita.

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

- 35 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;
 R^1 es hidrógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-NR^7R^8$, $-C(O)-NR^7R^8$ o $-S(O)_2-R^7$; dichos alquilo, haloalquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R^5 ; y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R^6 ;
- 40 R^2 , R^3 , R^4 son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o haloalcoxi;
 R^5 es ciano, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R^6 ;
- 45 R^6 es halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, oxo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
 R^7 , R^8 son con independencia hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo o heteroarilo;
 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia)



en la que n, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los significados aquí definidos; y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

10 R¹ es hidrógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres restos independientes R⁵; y dichos cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R⁶;

R², R³, R⁴ son con independencia hidrógeno;

R⁵ es hidroxilo o alcoxi;

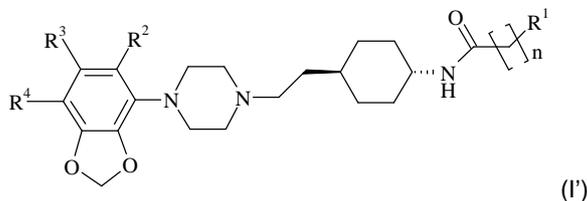
15 R⁶ es halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que los dos sustituyentes opuestos del resto ciclohexilo central de la estructura molecular, el resto amidilo y el resto piperazinil-etilo, están orientados en configuración trans.

20

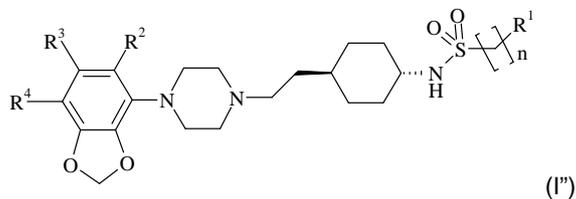
Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I')



25

en la que n, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I'')



30

en la que n, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos.

35 En una forma de ejecución especial de la invención, n es el número 0.

En una forma de ejecución especial de la invención, n es el número 1.

En una forma de ejecución especial de la invención, n es el número 2.

40 En una forma de ejecución especial de la invención, n es el número 3.

En una forma de ejecución especial de la invención, Y es -C(O)-.

En una forma de ejecución especial de la invención, Y es -S(O)₂-.

En una forma de ejecución especial de la invención, R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR⁷R⁸ o -S(O)₂-R⁷; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres restos independientes R⁵; y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R⁶; y los restos R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los significados aquí definidos.

En una forma de ejecución especial de la invención, R¹ es hidrógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres restos independientes R⁵; y dichos cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R⁶.

En una forma de ejecución especial de la invención, R¹ es ciano, alquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por un hidroxilo o alcoxi; dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un hidroxilo; y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por un alquilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R¹ es hidrógeno, flúor, ciano, etilo, hidroxilo-etilo, metoxi-etilo, hidroxilo-n-propilo, isopropilo, hidroxilo-isopropilo, metoxi-isopropilo, hidroxilo-isobutilo, metoxi-isobutilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, ciclopropilo, difluor-ciclo-propilo, hidroxilo-ciclopropilo, metoxi-ciclopropilo, ciclobutilo, cloro-ciclobutilo, hidroxilo-ciclobutilo, hidroximetil-ciclobutilo, ciclopentilo, hidroxilo-ciclopentilo, metoxi-ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxilo-ciclohexilo, metoxi-ciclo-hexilo, oxetanilo, metil-oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-1,6-tiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidro-1,6-tiofenilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, metil-piperazinilo, piperidinilo, metil-piperidinilo, morfolinilo, dioxanilo, fenilo, fluor-fenilo, ciano-fenilo, morfolinil-fenilo, isoxazolilo, metil-isoxazolilo, imidazolilo, metil-imidazolilo, piridinilo, 2,3-dihidro-indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, clorofenilamina, dimetilamina o metilsulfonilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R¹ es hidrógeno, ciano, etilo, metoxi-etilo, isopropilo, hidroxilo-isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, ciclopropilo, difluor-ciclopropilo, hidroxilo-ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo-ciclobutilo, ciclopentilo, metoxi-ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxilo-ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, fenilo, isoxazolilo o metil-isoxazolilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R¹ es ciano, metoxi-etilo, hidroxilo-isopropilo, hidroxilo, metoxi, hidroxilo-ciclopentilo, hidroxilo-ciclohexilo, metoxi-ciclo-pentilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, fenilo, metil-isoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, cromanilo o 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R¹ es ciano, metoxi-etilo, hidroxilo-isopropilo, hidroxilo, metoxi, hidroxilo-ciclohexilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, fenilo o metil-isoxazolilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

En una forma de ejecución especial de la invención, R² es hidrógeno.

En una forma de ejecución especial de la invención, R³ es hidrógeno.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁴ es hidrógeno.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁵ es hidroxilo o alcoxi.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁵ es hidroxilo o metoxi.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁶ es halógeno, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxilo o alcoxi, oxo o heterocicloalquilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁶ es halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁶ es flúor, cloro, ciano, metilo, hidroximetilo, hidroxilo o metoxi, oxo o morfolinilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁶ es flúor, metilo, hidroxilo o metoxi.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁶ es metilo o hidroxilo.

En una forma de ejecución especial de la invención, R⁷ y R⁸ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo y arilo sustituido por halógeno.

- 5 En una forma de ejecución especial de la invención, R⁷ y R⁸ se eligen con independencia entre hidrógeno, metilo y clorofenilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos a título de compuestos individuales, así como a las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes que aparecen en los ejemplos específicos descritos a continuación a título individual constituyen formas de ejecución particulares de la presente invención.

Los compuestos particulares de la fórmula (I) de la presente invención son los elegidos entre el grupo formado por:

- 15 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida;
 20 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-ciclopropil-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-benzamida;
 25 trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de metilo;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-ciano-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(1-hidroxi-ciclohexil)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3,3,3-trifluor-propionamida;
 30 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-isobutiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metil-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-butiramida;
 {4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclo-hexil}-amida del ácido trans-2,2-difluor-ciclopropano-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-butiramida;
 35 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-oxetan-3-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 trans-(S)-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-propionamida;
 trans-(R)-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-propionamida;
 40 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-hidroxi-3-metil-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida;
 {4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclo-hexil}-amida del ácido trans-1-hidroxi-ciclopropano-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida;
 45 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-tetrahidro-piran-3-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R)-tetrahidro-piran-3-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida; y
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 Son compuestos especiales de la fórmula (I) de la presente invención los elegidos entre el grupo formado por:
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopentano-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclohexanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-butiramida;
 55 (R)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida;
 (S)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metoxi-ciclohexanocarboxílico;
 (R)-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 60 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-morfolin-4-il-benzamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-fluor-benzamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-nicotinamida;
 65 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico;

- trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido cromano-3-carboxílico;
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1,1-dioxo-tetrahydro-1,6-tiofeno-3-carboxílico;
- 5 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metanosulfonil-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;
- 10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 3-metil-oxetano-3-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-ciano-benzamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 3-cloro-ciclobutanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico;
- 15 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-2-metil-propionamida;
 R-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-3-metil-butiramida;
 (S)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-3-metil-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico;
 N-trans{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-bencenosulfonamida;
- 20 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-fluor-bencenosulfonamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2,2,2-trifluor-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 N-trans-3-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-1,1-dimetil-urea;
- 25 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-fluor-acetamida;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetamida;
 N-trans-1{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-(4-cloro-fenil)-urea;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-N,N-dimetil-sulfamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido morfolina-4-sulfónico;
- 30 trans-N-{4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;
 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-isobutiramida;
 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 R- N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxipropanamida; y
- 35 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

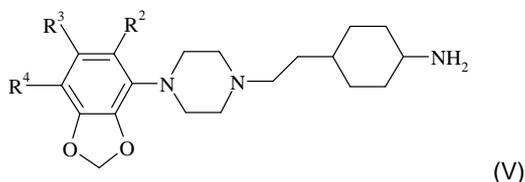
- Son compuestos especiales de la fórmula (I) de la presente invención los elegidos entre el grupo formado por:
- trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
- 40 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-benzamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(3-metil-isoaxazol-5-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(1-hidroxi-ciclohexil)-acetamida;
- 45 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 trans-(R)-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R)-tetrahydro-piran-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopentano-carboxílico;
- 50 trans-N{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclohexanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico;
- 55 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido cromano-3-carboxílico;
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida; y
- 60 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Son compuestos especiales de la fórmula (I) de la presente invención los elegidos entre el grupo formado por:
- trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida; y las
- 65 sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere además a un proceso de obtención de compuestos de la fórmula (I) definida previamente, que consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (V)

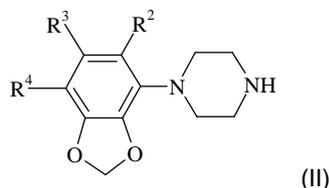
5



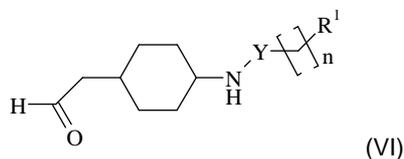
con un compuesto de la fórmula $R^1(CH_2)_nC(O)OH$, $R^1(CH_2)_nC(O)OR$ o $R^1(CH_2)_nS(O)_2Cl$, en las que n, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente y R es alquilo; o

10

b) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



15 con un compuesto de la fórmula (VI)



en la que n, Y, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente.

20

En particular, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse con arreglo a métodos estándar según los esquemas 1 ó 2.

25

Según el esquema 1, en un primer paso, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un aldehído de la fórmula (III) en condiciones de aminación reductora, por ejemplo empleando el triacetoxiborhidruro sódico ($Na(AcO)_3BH$) en un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano, en presencia de metanol (MeOH) o un ácido, por ejemplo ácido acético (AcOH), para generar un compuesto de la fórmula (IV). Se protege el resto amino del aldehído (III) con un grupo protector de amino, por ejemplo un grupo Boc. En un segundo paso se desprotegen los compuestos de la fórmula (IV) para obtener los compuestos de la fórmula (V). En los casos, en los que el grupo protector de amino sea un grupo Boc, se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (IV) con un ácido, por ejemplo HCl, en una mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo acetato de etilo (AcOEt) y MeOH, para obtener las aminas, que se aíslan en forma de sales HCl (V).

30

35

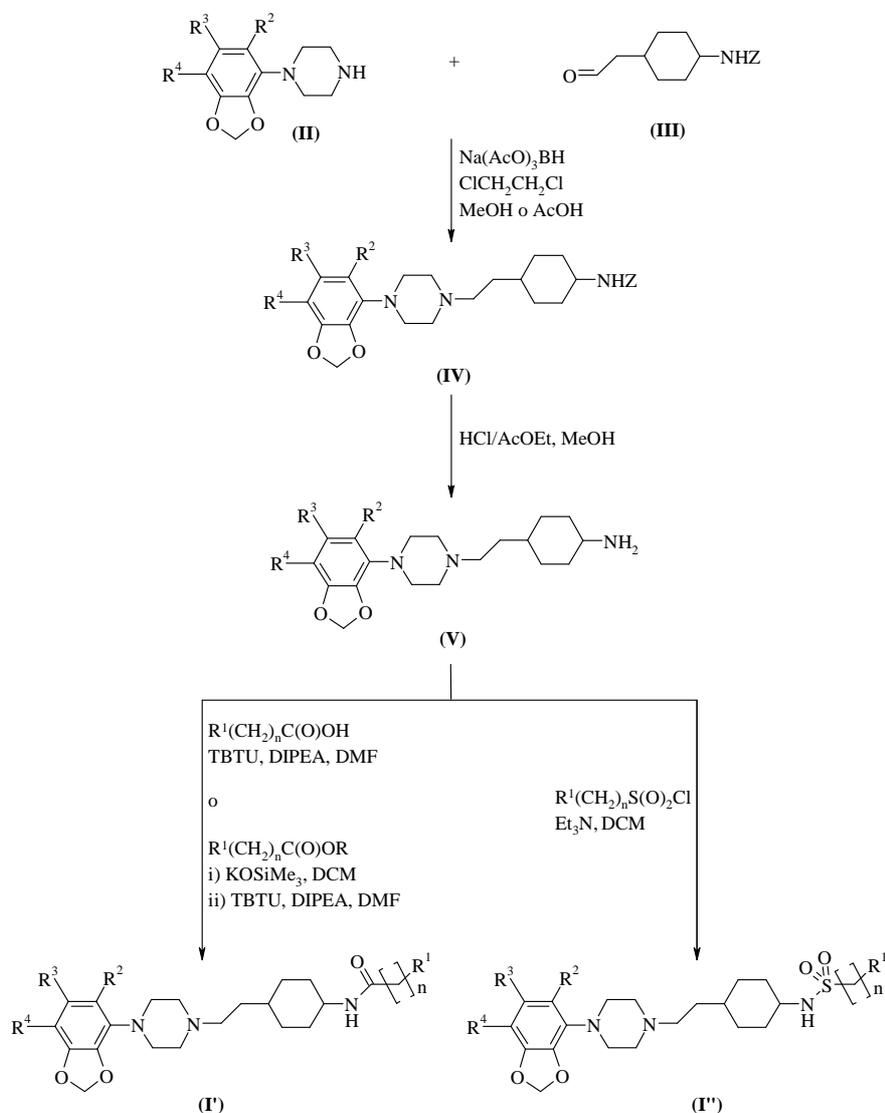
Los compuestos de la fórmula (V) pueden hacerse reaccionar en un tercer paso con un gran número de diferentes nucleófilos para obtener los compuestos de la fórmula (I). Por ejemplo, por reacción de los compuestos de la fórmula (V) con un ácido carboxílico de la fórmula general $R^1(CH_2)_nC(O)OH$ en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (TBTU), y una base, por ejemplo la base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina, DIPEA), en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF), se obtienen los compuestos de la fórmula (I'). En algunos casos, los ácidos carboxílicos de la fórmula general $R^1(CH_2)_nC(O)OH$ o sus sales pueden obtenerse por saponificación de un éster de la fórmula $R^1(CH_2)_nC(O)OR$, en la que R es alquilo, con un reactivo, por ejemplo una base del tipo LiOH o reactivos más moderados, por ejemplo el trimetilsilanolato potásico ($KOSiMe_3$), en un disolvente del tipo diclorometano (DCM), posterior evaporación total del disolvente y

40

utilización directa del material en bruto para el paso de condensación que conduce a la formación de la amida, descrito antes para la obtención de los compuestos de la fórmula (I').

En otro caso más pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (V) con un reactivo apropiado de la fórmula general $R^1(CH_2)_nS(O)_2Cl$ en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina (Et_3N), en un disolvente del tipo DCM para obtener los compuestos de la fórmula (I'').

5



10 Esquema 1, en el que n , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente, Z es un grupo protector de amino y R es alquilo.

La derivatización de la amina primaria no necesariamente tiene que realizarse en el último paso, sino que puede efectuarse incluso antes de la aminación reductora, con lo cual se evitaría el uso del grupo protector de amino. Según el esquema 2, la aminación reductora de un compuesto de la fórmula (II) en condiciones que los expertos ya conocen conducirá directamente a la amida de la fórmula (I). Un ejemplo de condiciones apropiadas para este paso es el uso de $Na(AcO)_3BH$ en un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano, en presencia o no de $MeOH$ o un ácido, por ejemplo $AcOH$. Los métodos para generar los compuestos de la fórmula (VI) ya se han descrito (p.ej. en WO 2007/093540).

20

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en sus ésteres farmacéuticamente aceptables puede realizarse p.ej. por tratamiento de un grupo hidroxilo adecuado, presente en la molécula, con un ácido carboxílico apropiado, empleando p.ej. un reactivo de condensación del tipo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-dicilohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU).

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos recién descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos en la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o por métodos similares a los mismos.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, cuando se obtienen por el proceso recién descrito.

En otra forma de ejecución se proporcionan composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen compuestos de la invención y un vehículo terapéuticamente inerte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos de empleo de los compuestos de la invención para fabricar tales composiciones o medicamentos.

Las composiciones pueden formularse, dosificarse y administrarse de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio en el que aplicará el agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluidas la administración oral, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, inhalada, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de presentación conveniente, p.ej. tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, esprays, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Dichas composiciones pueden contener los componentes convencionales de las preparaciones farmacéuticas, p.ej., diluyentes, vehículos, modificadores de pH, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes, antioxidantes y otros agentes activos. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas adicionales.

Se fabrica una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes idóneos son bien conocidos de los expertos y se han descrito con detalle, por ej. en Ansel, H.C. y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; Gennaro, A.R. y col. Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; y Rowe, R.C., Handbook of Pharmaceutical Excipients; Pharmaceutical Press, Chicago, 2005. Las formulaciones pueden contener además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que dan opacidad, agentes que mejoran la fluidez, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, aromas, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos que contribuyen a facilitar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o facilitan la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

La dosificación, con la que se administran los compuestos de la invención, puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,1 a 1000 mg por persona de un compuesto de la fórmula general (I), aunque el límite superior mencionado podrá superarse, si se considera indicado.

Un ejemplo de una forma idónea de dosificación oral es una tableta que contiene de 100 mg a 500 mg del compuesto de la invención mezclado con 30 - 90 mg de lactosa anhidra, de 5 a 40 mg de croscarmelosa sódica, de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y de 1 a 10 mg de estearato magnésico. En primer lugar se mezclan entre sí los ingredientes pulverulentos y después se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato magnésico y comprimirse en forma de tableta empleando máquinas convencionales.

Un ejemplo de formulación de aerosol puede fabricarse disolviendo el compuesto de la invención, por ejemplo de 10 a 100 mg, en una solución tampón apropiada, p.ej. un tampón fosfato, y se le añade un agente tónico, p.ej. una sal del tipo cloruro sódico, si se desea. La solución puede filtrarse, p.ej. empleando un filtro de 0,2 µm para eliminar las impurezas y materiales contaminantes.

Tal como se ha descrito antes, los nuevos compuestos de la presente invención y sus sales y ésteres farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas y se ha descubierto que son moduladores duales selectivos de los receptores de la 5-HT_{2a} y de la D₃. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o la prevención de enfermedades que se modulan con ligandos de los receptores de 5-HT_{2a} y D₃. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente compuestos ya descritos en páginas anteriores para el uso como medicamento, en especial como medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de la 5-HT_{2a} y de la D₃, en especial para el tratamiento y/o la prevención de trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de la 5-HT_{2a} y de la D₃, en especial para el tratamiento y/o la prevención de trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios, dicho método consiste en administrar un compuesto ya descrito a un ser humano o a un animal.

La invención se refiere igualmente al uso de los compuestos descritos antes para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de la 5-HT_{2a} y de la D₃, en especial para el tratamiento y/o la prevención de trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.

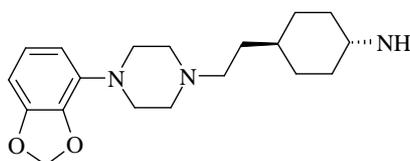
La invención se refiere también a los compuestos antes descritos para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de la 5-HT_{2a} y de la D₃, en especial al tratamiento y/o la prevención de trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en especial para el tratamiento o la prevención de trastornos psicóticos, incluida la esquizofrenia y también los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia.

La invención se comprenderá mejor con referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, dichos ejemplos no debería tomarse como limitadores del alcance de la invención.

Compuestos intermedios
Compuesto intermedio A

clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina



Paso A: 4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añade el piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,11 g, 5,97 mmoles) a una solución de 4-bromobenzo[d][1,3]-dioxol (1 g, 4,97 mmoles) en tolueno (15,0 ml). Se desgasifica la suspensión resultante empleando una corriente de argón. A esta mezcla se le añaden carbonato de cesio (2,27 g, 558 μ l, 6,96 mmoles), el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (232 mg, 373 μ moles, 0,075 equiv.) y acetato de paladio (II) (55,8 mg, 249 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se le añaden 40 ml de agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 80 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 50% en heptano), obteniéndose el 4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (1,15 g, 75%). EM (ISP) m/z = 307,4 [(M+H)⁺].

Paso B: clorhidrato de la 1-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-piperazina

En un matraz de 50 ml de capacidad se introducen el 4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,145 g, 3,74 mmoles) y diclorometano M (20 ml), formándose una solución incolora. Se le añade una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (9,34 ml, 37,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le añaden 15 ml de éter de diisopropilo y se agita la mezcla a 0°C durante 5 min. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con 2 ml de éter de diisopropilo y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,955 g, 100%). EM (ISP) m/z = 207,4 [(M+H)⁺].

Paso C: trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo

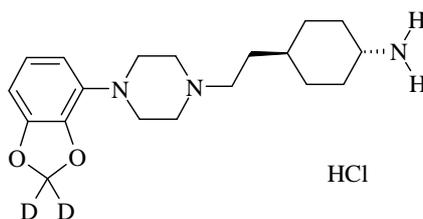
A una solución agitada del clorhidrato de la 1-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)piperazina (0,950 g, 3,91 mmoles) en diclorometano (38 ml) y metanol (7,6 ml) se le añaden a temperatura ambiente el producto comercial trans-4-(2-oxoetil)-ciclohexilcarbamato de tert-butilo (1,23 g, 5,09 mmoles) y la trietilamina (0,376 g, 0,518 ml, 3,72 mmoles) y se mantiene la solución en agitación durante 120 min. Se le añade en porciones el triacetoxiborhidruro sódico (1,49 g, 7,05 mmoles) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se vierte la solución sobre una solución saturada de bicarbonato sódico (75 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano en MeOH, del 0 al 10% de MeOH), obteniéndose el trans-{4-[2-(4-benzofuran-4-il-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco (1,53 g, 91%), EM (ISP) m/z = 432,5 [(M+H)⁺].

Paso D: clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]-dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina

A una mezcla del trans-{4-[2-(4-benzofuran-4-il-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo (1,53 g, 3,48 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 8,69 ml, 34,8 mmoles), se mantiene la mezcla en agitación durante 2 h, se evapora el disolvente, se le añade éter de diisopropilo (15 ml) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con éter de diisopropilo y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (1,3 g, 100%), EM (ISP) m/z = 332,2 [(M+H)⁺].

Compuesto intermedio B

clorhidrato de la 4-[2-(4-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina



Paso A: 4-bromo(2,2-D₂)-1,3-benzodioxol

En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introduce el 3-bromobenceno-1,2-diol (500 mg, 2,65 mmoles, 1,00 equiv.) con DMF (10 ml), formándose una solución incolora. Se le añaden el dibromometano-D₂ (698 mg, 3,97 mmoles, 1,5 equiv.) y Cs₂CO₃ (2,15 g, 6,61 mmoles, 2,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 30% en heptano), obteniéndose el 4-bromo(2,2-D₂)-1,3-benzodioxol en forma de líquido incoloro (423 mg, 78,8%), EM (CG-EM-EI) m/z = 202,0.

Paso B: 4-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado empleando el 4-bromo(2,2-D₂)-1,3-benzodioxol (200 mg, 0,985 mmoles) y el piperazina-1-carboxilato de tert-butilo con arreglo al paso A del compuesto intermedio A, obteniéndose un sólido blanco (244 mg, 80,3%), EM (ISP) m/z = 309,1 [(M+H)⁺].

Paso C: clorhidrato de la 1-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazina

Se sintetiza el compuesto epigrafiado empleando el 4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (240 mg, 0,778 mmoles) con arreglo al paso B del compuesto intermedio A, obteniéndose un sólido blanco (200 mg, 105%), EM (ISP) m/z = 209,1 [(M+H)⁺].

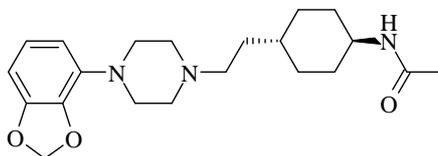
5 Paso D: {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo
Se sintetiza el compuesto epigrafiado empleando el clorhidrato de la 1-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazina (195 mg, 0,797 mmoles) y el trans-4-(2-oxoetil)-ciclohexil-carbamato de tert-butilo con arreglo al paso C del compuesto intermedio A, obteniéndose un sólido blanco (244 mg, 70,6%), EM (ISP) m/z = 434,4 [(M+H)⁺].

10 Paso E: clorhidrato de la 4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina
Se sintetiza el compuesto epigrafiado empleando el {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo (240 mg, 0,554 mmoles) con arreglo al paso B del compuesto intermedio A, obteniéndose un sólido blanco (238 mg, 116%), EM (ISP) m/z = 334,1 [(M+H)⁺].

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1

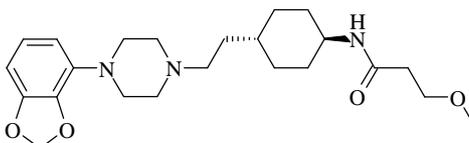
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



20
25
30 A una mezcla agitada del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio A) (50 mg, 0,136 mmoles) en DMF (1 ml) se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (62 mg, 0,0831 ml, 0,476 mmoles), ácido acético (9,8 mg, 9,33 µl, 0,163 mmoles) y TBTU (52,4 mg, 0,163 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 4 h y se vierte sobre hielo/agua (0,5 ml). Se concentra con vacío la mezcla reaccionante en bruto. Se disuelve la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 10 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 20% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (53 mg, 62%), EM (ISP) m/z = 374,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 2

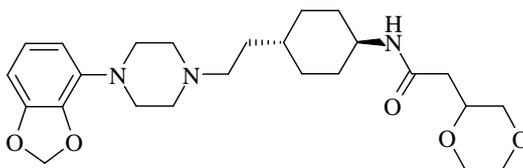
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida



35
40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (36 mg, 64%), EM (ISP) m/z = 418,4 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (50 mg, 0,136 mmoles) y el ácido 3-metoxipropiónico.

Ejemplo 3

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida

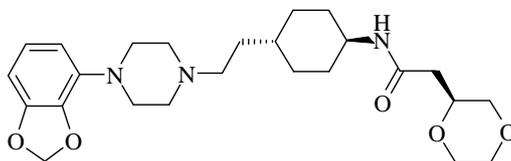


45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (39 mg, 63%), EM (ISP) m/z = 460,5 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (50 mg, 0,136 mmoles) y el ácido rac-(1,4-dioxan-2-il)-acético, obtenido

por saponificación del [1,4]dioxan-2-il-acetato de etilo racémico, obtenido del modo descrito en Tetrahedron vol. 45, pp. 69-76, 1989.

Ejemplo 4

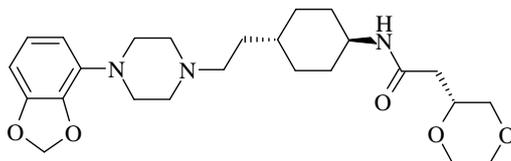
5 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S) o (R)[1,4]dioxan-2-il-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (10 mg, 41%), EM (ISP) $m/z = 460,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido (S) o (R)-2-(1,4-dioxan-2-il)acético quiral, obtenido por separación quiral del rac-[1,4]dioxan-2-il-acetato de bencilo (empleando una columna Chiralpak AD con EtOH al 25% en heptano) e hidrogenación para eliminar el éster de bencilo.

Ejemplo 5

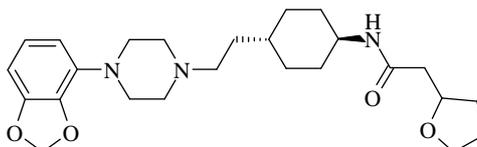
15 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R) o (S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (9 mg, 36%), EM (ISP) $m/z = 460,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido (R)- o (S)- 2-(1,4-dioxan-2-il)acético quiral, obtenido por separación quiral del rac-[1,4]dioxan-2-il-acetato de bencilo (empleando una columna Chiralpak AD con EtOH al 25 % en heptano) e hidrogenación para eliminar el éster de bencilo.

Ejemplo 6

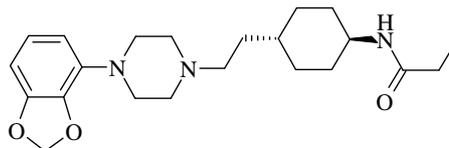
25 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahydro-furan-2-il)-acetamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (11 mg, 44%), EM (ISP) $m/z = 444,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido 2-(tetrahydrofuran-2-il)acético.

Ejemplo 7

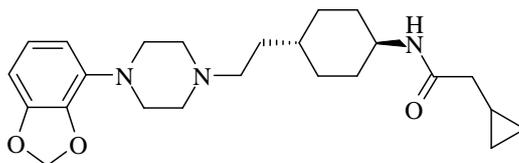
35 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (10 mg, 48 %), EM (ISP) $m/z = 388,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido propiónico.

Ejemplo 8

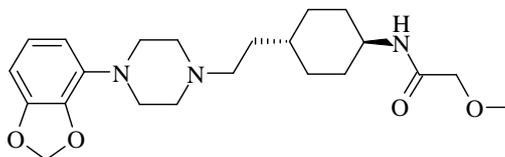
45 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-ciclopropil-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (11,5 mg, 51%), EM (ISP) $m/z = 414,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido 2-ciclopropilacético.

Ejemplo 9

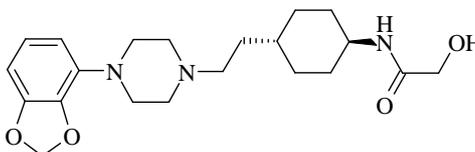
10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (10,3 mg, 47%), EM (ISP) $m/z = 404,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido 2-metoxiacético.

Ejemplo 10

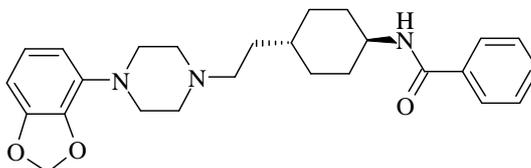
20 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (11 mg, 50 %), EM (ISP) $m/z = 390,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido 2-hidroxiacético.

Ejemplo 11

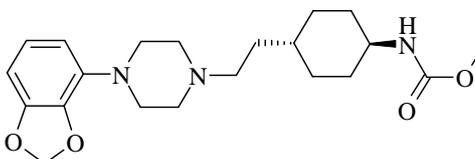
30 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-benzamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (17 mg, 72%), EM (ISP) $m/z = 436,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (20 mg, 0,0543 mmoles) y el ácido benzoico.

Ejemplo 12

35 trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de metilo

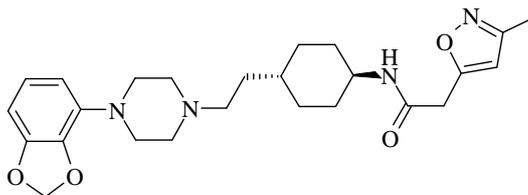


Se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25 mg, 0,068 mmoles) y trietilamina (20,6 mg, 28,4 μ l, 204 μ moles) en diclorometano (1 ml). Se añade a la mezcla con agitación a 0°C el carbonocloridato de metilo (7,06 mg, 5,78 μ l, 0,075 μ moles). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano y se trata con una solución saturada de NaHCO₃ (4 ml). Se extrae la fase acuosa con DCM (1 x 5 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 15% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (9 mg, 34%), EM (ISP) m/z = 390,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 13

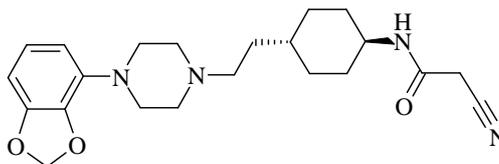
10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (17 mg, 54%), EM (ISP) m/z = 455,5 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 2-(3-metil-isoxazol-5-il) acético.

Ejemplo 14

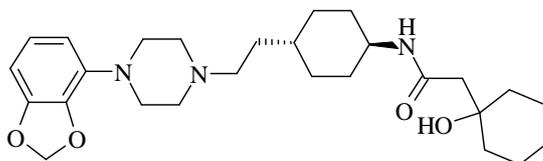
20 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-ciano-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (9 mg, 32%), EM (ISP) m/z = 399,5 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 2-(3-metil-isoxazol-5-il)acético.

Ejemplo 15

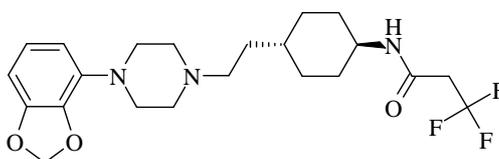
30 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(1-hidroxi-ciclohexil)-acetamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (13,4 mg, 40%), EM (ISP) m/z = 472,5 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 2-(1-hidroxiciclohexil)acético.

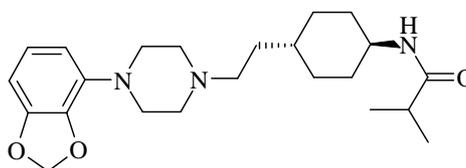
Ejemplo 16

40 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3,3,3-trifluor-propionamida



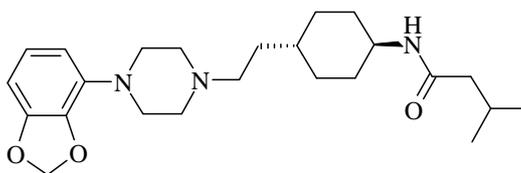
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (11 mg, 35%), EM (ISP) $m/z = 442,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 3,3,3-trifluoropropanoico.

- 5 Ejemplo 17
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-isobutiramida



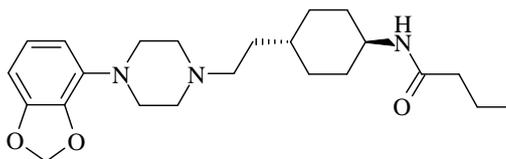
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (10 mg, 35%), EM (ISP) $m/z = 402,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido isobutírico.

- Ejemplo 18
15 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metil-butiramida



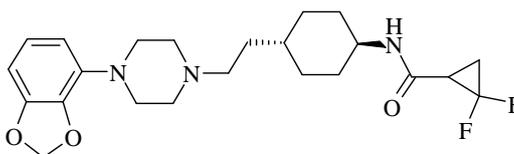
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (8,2 mg, 28%), EM (ISP) $m/z = 416,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 3-metilbutanoico.

- Ejemplo 19
25 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-butiramida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (9 mg, 31%), EM (ISP) $m/z = 402,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido butírico.

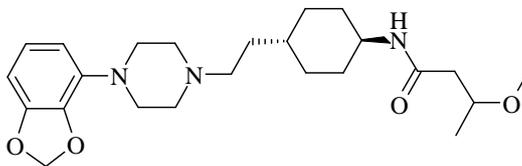
- Ejemplo 20
trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,2-difluor-ciclopropano-carboxílico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (5 mg, 15%), EM (ISP) $m/z = 436,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 2,2-difluorciclopropanocarboxílico.

- 40 Ejemplo 21

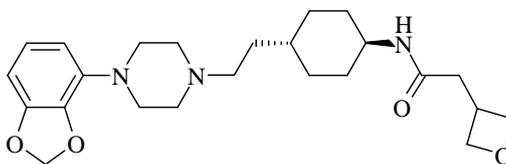
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-butiramida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (8 mg, 26%), EM (ISP) $m/z = 432,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 3-metoxibutanoico.

Ejemplo 22

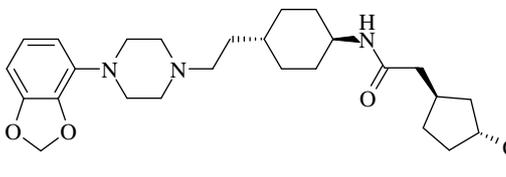
- 10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-oxetan-3-il-acetamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (15,4 mg, 51,2%), EM (ISP) $m/z = 430,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 190°C, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y 2-(oxetan-3-il)acetato de metilo, obtenido a partir del oxetan-3-ilideno-acetato de metilo del modo descrito en la WO 2010/031735 (ejemplo 47).

Ejemplo 23

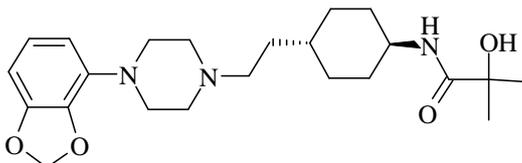
- 20 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (14 mg, 42%), EM (ISP) $m/z = 472,6 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y 2-((1R,3R)-3-metoxiciclopentil)acetato de metilo.

Ejemplo 24

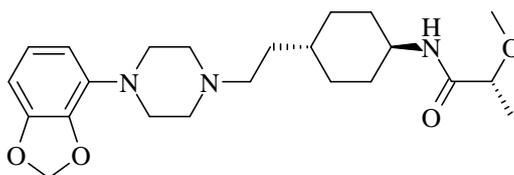
- 30 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (11,2 mg, 38,3%), EM (ISP) $m/z = 418,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico.

Ejemplo 25

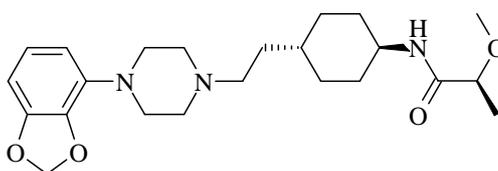
- 40 trans-(S)-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-propionamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (10,2 mg, 35%), EM (ISP) $m/z = 418,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido (S)-2-metoxipropanoico.

Ejemplo 26

trans-(R)-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-propionamida

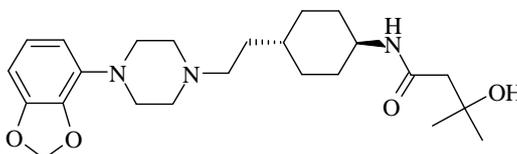


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (21 mg, 72%), EM (ISP) $m/z = 418,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido (R)-2-metoxipropanoico.

15

Ejemplo 27

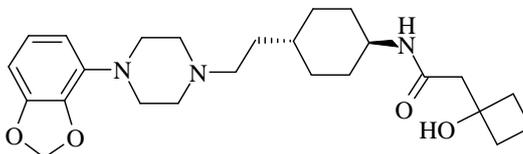
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-hidroxi-3-metil-butiramida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (15 mg, 49,7%), EM (ISP) $m/z = 432,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25,8 mg, 0,070 mmoles) y el ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico.

Ejemplo 28

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida

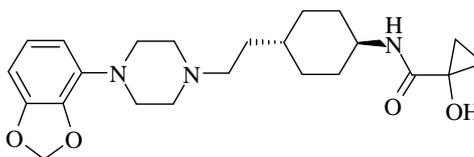


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (21 mg, 69,7%), EM (ISP) $m/z = 444,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25 mg, 0,068 mmoles) y el ácido 1-hidroxi-ciclopropano-carboxílico. Se obtiene el ácido 1-hidroxi-ciclopropano-carboxílico a partir del 2-(1-hidroxociclobutil)acetato de etilo (16,1 mg, 0,102 mmoles) por saponificación empleando LiOH (3,66 mg, 0,153 mmoles) agitando 4 horas en una mezcla de disolventes de THF (200 μ l), metanol (200 μ l) y agua (200 μ l). Se obtiene el ácido 1-hidroxi-ciclopropano-carboxílico en bruto empleado en la condensación después de acidificar la mezcla reaccionante a pH 4 con HCl 2 N y concentrando la mezcla reaccionante con vacío.

35

Ejemplo 29

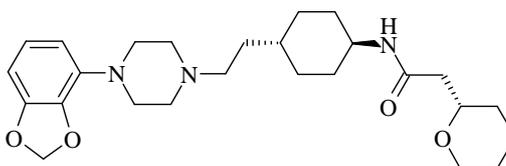
40 trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (78 mg, 69,1%), EM (ISP) $m/z = 416,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (100 mg, 0,272 mmoles) y el ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 30

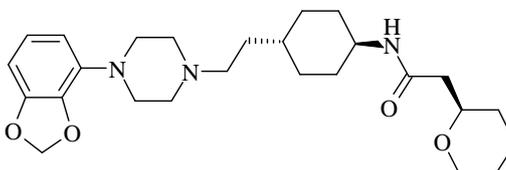
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S) o (R)-tetrahydro-piran-2-il-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22,4 mg, 78%), EM (ISP) $m/z = 458,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25 mg, 0,068 mmoles) y el ácido (S) (o R)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acético quiral, obtenido por separación quiral del éster rac-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)benílico (empleando una columna Chiralpak AD con EtOH al 25 % en heptano) e hidrogenación para eliminar el éster de bencilo.

Ejemplo 31

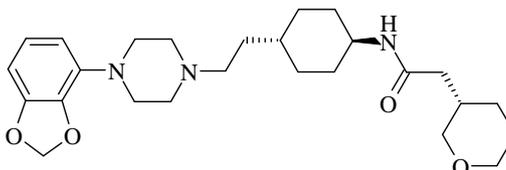
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R) o (S)-tetrahydro-piran-2-il-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22,5 mg, 72,3%), EM (ISP) $m/z = 458,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25 mg, 0,068 mmoles) y el ácido (R) (o S)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acético quiral, obtenido por separación quiral de la mezcla del ácido racémico.

Ejemplo 32

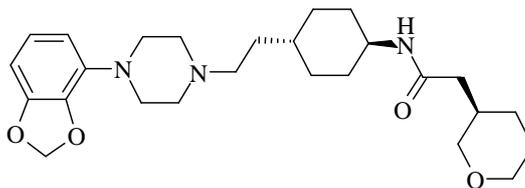
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S) o (R)-tetrahydro-piran-3-il-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22,6 mg, 72,6%), EM (ISP) $m/z = 458,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25 mg, 0,068 mmoles) y el ácido (S) o (R)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)acético quiral, obtenido por separación quiral de éster rac-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)benílico (empleando una columna Chiralpak AD con EtOH al 25 % en heptano) e hidrogenación para eliminar el éster de bencilo.

Ejemplo 33

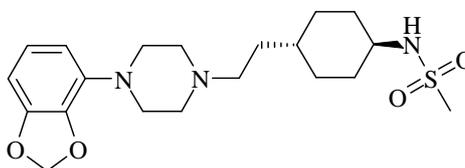
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R) o (S)-tetrahydro-piran-3-il-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (21,6 mg, 69,4%), EM (ISP) $m/z = 458,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25 mg, 0,068 mmoles) y el ácido (R) o (S)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)acético quiral, obtenido por separación quiral.

Ejemplo 34

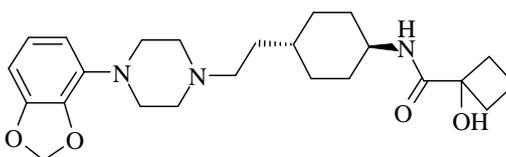
10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida



15 En un matraz de fondo redondo y 5 ml de capacidad se disuelve el clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (25 mg, 0,068 mmoles) en diclorometano (500 μ l), formándose una suspensión blanca. Se le añade la N,N-diisopropilamina (26,3 mg, 35,6 μ l, 0,204 mmoles). Se agita durante 10 min, se le añade cloruro de metanosulfonilo (11,7 mg, 7,89 μ l, 0,102 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con 15 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 15% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (18 mg, 64,3%), EM (ISP) $m/z = 410,3 [(M+H)^+]$.

Ejemplo 35

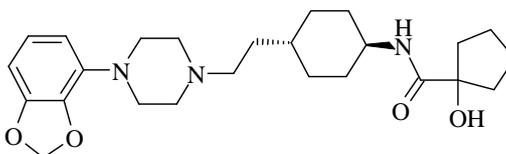
25 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclobutano-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (15 mg, 48,7%), EM (ISP) $m/z = 430,2[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del triclóridrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 68,1 mmoles) y el ácido 1-hidroxíciclobutanocarboxílico.

Ejemplo 36

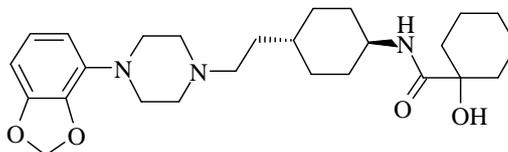
35 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopentano-carboxílico



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (17 mg, 53,5%), EM (ISP) $m/z = 444,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del triclóridrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 68,1 mmoles) y el ácido 1-hidroxíciclopentanocarboxílico.

Ejemplo 37

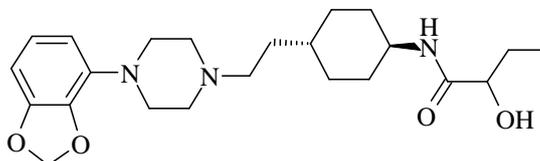
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclohexano-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (20 mg, 61%), EM (ISP) $m/z = 458,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 68,1 mmoles) y el ácido 1-hidroxíciclohexanocarboxílico.

10 Ejemplo 38

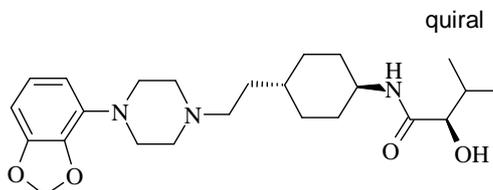
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-butiramida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (15 mg, 50,1%), EM (ISP) $m/z = 418,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 68,1 mmoles) y el ácido 2-hidroxibutanoico.

Ejemplo 39

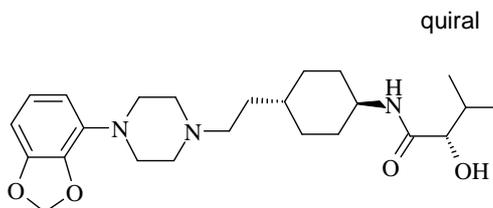
20 (R)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (12,1 mg, 34,4%), EM (ISP) $m/z = 432,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido (R)-2-hidroxi-3-metilbutanoico.

Ejemplo 40

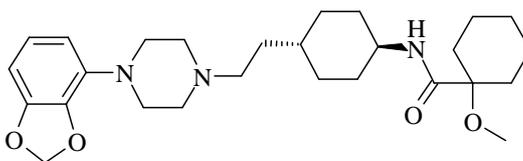
30 (S)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (9 mg, 25,6%), EM (ISP) $m/z = 432,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutanoico.

Ejemplo 41

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metoxi-ciclohexano-carboxílico

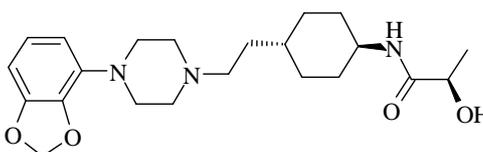


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (17,4 mg, 40,8%), EM (ISP) $m/z = 472,1[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 1-metoxiciclohexano-1-carboxílico.

Ejemplo 42

(R)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-propionamida

quiral

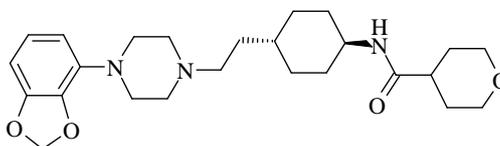


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (88,4 mg, 40,3%), EM (ISP) $m/z = 404,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (200 mg, 544 mmoles) y el ácido (R)-2-hidroxiopropanoico.

15

Ejemplo 43

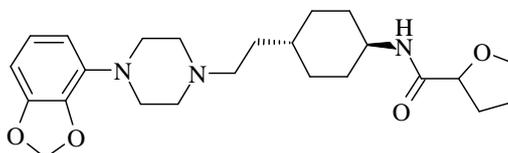
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (29,5 mg, 81,6%), EM (ISP) $m/z = 444,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico.

Ejemplo 44

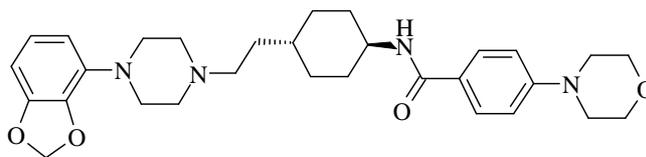
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (24,3 mg, 69,4%), EM (ISP) $m/z = 430[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido tetrahydrofurano-2-carboxílico.

Ejemplo 45

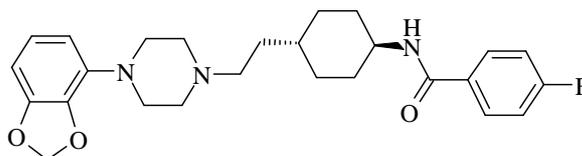
35 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-morfolin-4-il-benzamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (16,3 mg, 38,4%), EM (ISP) $m/z = 421,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 4-morfolinobenzoico.

Ejemplo 46

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-fluor-benzamida



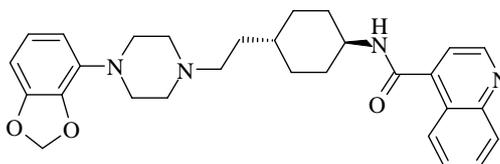
10

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (23,8 mg, 64,4%), EM (ISP) $m/z = 454,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 4-fluorbenzoico.

15

Ejemplo 47

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolina-4-carboxílico

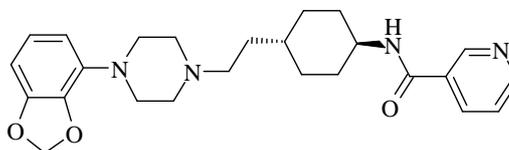


20

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (14,2 mg, 35,8%), EM (ISP) $m/z = 487,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (x mg, x mmoles) y el ácido quinolina-4-carboxílico.

Ejemplo 48

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-nicotinamida

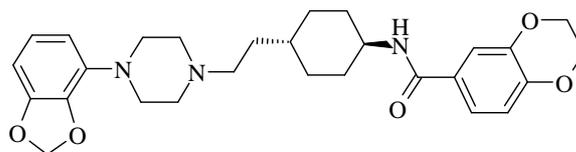


30

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (18,3 mg, 51,4%), EM (ISP) $m/z = 437,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido nicotínico.

Ejemplo 49

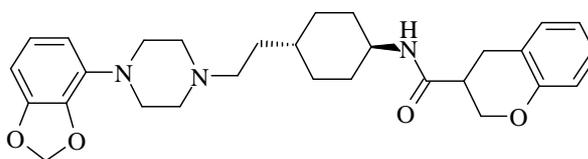
35 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxina-6-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (19 mg, 47,2%), EM (ISP) $m/z = 494,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico.

Ejemplo 50

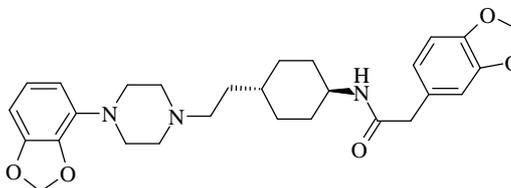
10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido cromano-3-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (26 mg, 64,9%), EM (ISP) $m/z = 492,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido cromano-3-carboxílico.

Ejemplo 51

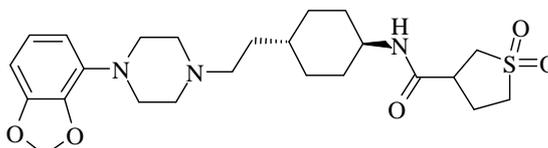
20 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]-dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (26 mg, 64,6%), EM (ISP) $m/z = 494,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acético.

Ejemplo 52

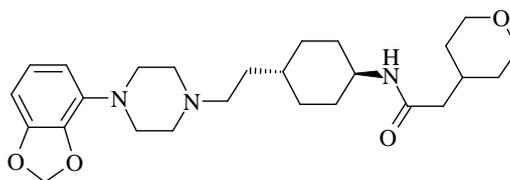
30 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1,1-dioxo-tetrahydro-1,6-tiofeno-3-carboxílico



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22,4 mg, 57,5%), EM (ISP) $m/z = 478,1[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 1,1-dioxo-tetrahydro-1,6-tiofeno-3-carboxílico.

Ejemplo 53

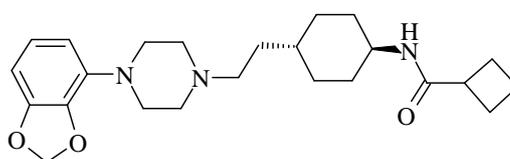
N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (21 mg, 56,3%), EM (ISP) $m/z = 458,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético.

Ejemplo 54

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

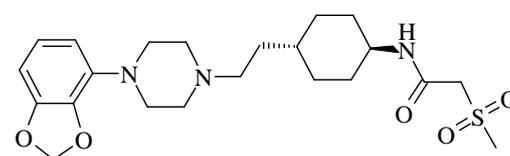


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22,1 mg, 65,5%), EM (ISP) $m/z = 414,2[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido ciclobutanocarboxílico.

15

Ejemplo 55

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-metanosulfonyl-acetamida

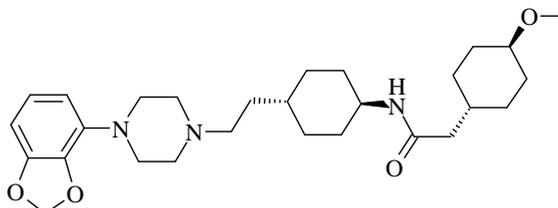


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22,6 mg, 61,4%), EM (ISP) $m/z = 452,1[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 2-(metilsulfonyl)acético.

25

Ejemplo 56

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida

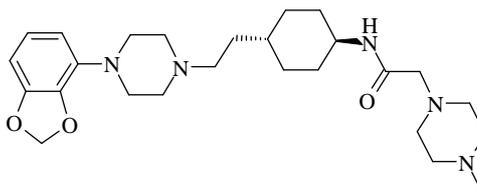


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (27,1 mg, 68,4%), EM (ISP) $m/z = 486,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido (trans-4-metoxi-ciclohexil)acético (sintetizado del modo descrito en WO 2009/013212, p. 73).

Ejemplo 57

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico

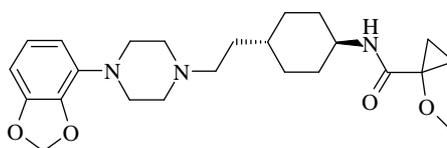
35



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22,5 mg, 58,5%), EM (ISP) $m/z = 472,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 mmoles) y el ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético.

Ejemplo 62

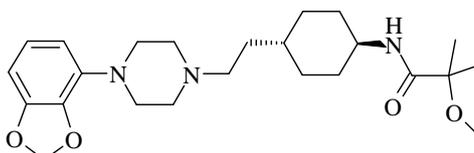
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metoxi-ciclopropano-carboxílico



10 A la trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropano-carboxílico (20 mg, 48,1 μ moles, 1,00 equiv.) en THF (500 μ l) se le añaden el NaH (3,37 mg, 84,2 μ moles, 1,75 equiv.) y el yoduro de metilo (17,1 mg, 7,52 μ l, 120 μ moles, 2,5 equiv.). Pasadas 2 horas se diluye la mezcla reaccionante con agua (300 μ l). Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se suspende el residuo en 5 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 15% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (12,1 mg, 58,5%), EM (ISP) $m/z = 430,2 [(M+H)^+]$.

Ejemplo 63

trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-2-metil-propionamida

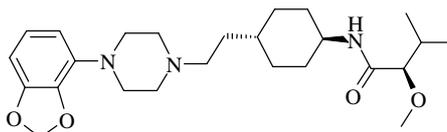


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (3 mg, 13,1%), EM (ISP) $m/z = 432,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 62 a partir de la N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida (20 mg, 47,9 mmoles) y el yoduro de metilo.

Ejemplo 64

(R)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-3-metil-butiramida

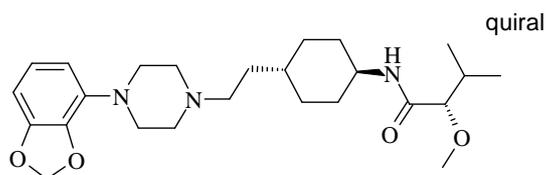
quiral



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (6 mg, 50,5%), EM (ISP) $m/z = 446,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 62 a partir de la (R)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida (11,5 mg, 26,6 mmoles) y el yoduro de metilo.

Ejemplo 65

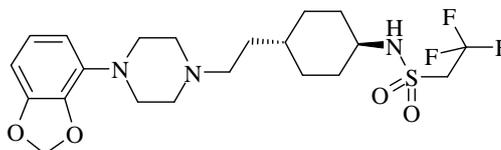
40 (S)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-3-metil-butiramida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (5,7 mg, 69%), EM (ISP) $m/z = 446,4[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 62 a partir de la (S)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida (8 mg, 18,5 mmoles) y el yoduro de metilo.

Ejemplo 66

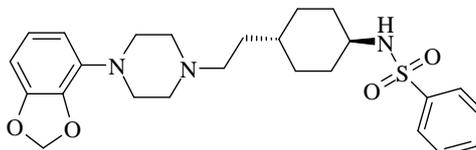
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,2,2-trifluoretano-sulfónico



10 A una mezcla agitada del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclo-hexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles, 1,00 equiv.) y el diclorometano (500 μ l) se le añaden a temperatura ambiente la N,N-diisopropiletilamina (31,6 mg, 42,7 μ l, 245 μ moles, 3 equiv.) y el cloruro de 2,2,2-trifluoretano-sulfonilo (22,3 mg, 122 μ moles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante en bruto con 5 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM (2 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (16 mg, 41,1%), EM (ISP) $m/z = 478,1 [(M+H)^+]$.

Ejemplo 67

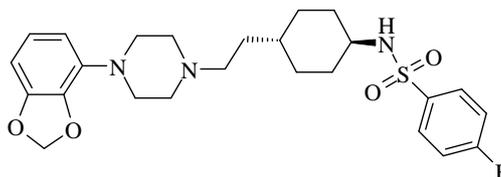
N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-bencenosulfonamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (24 mg, 62,4%), EM (ISP) $m/z = 472,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 66 a partir del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles) y el cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 68

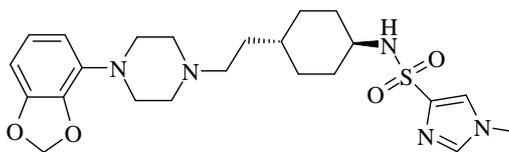
N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-fluor-bencenosulfonamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (22 mg, 55,1%), EM (ISP) $m/z = 490,1[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 66 a partir del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles) y el cloruro 4-fluorbenceno-1-sulfonilo.

Ejemplo 69

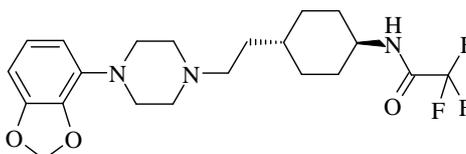
40 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (23 mg, 59,3%), EM (ISP) $m/z = 476,1 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 66 a partir del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-yl-piperazin-1-yl)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles) y el cloruro 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

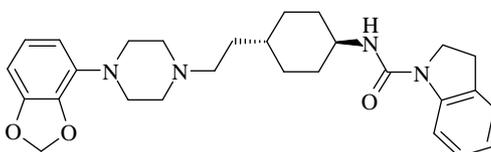
Ejemplo 70

N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-yl-piperazin-1-yl)-etil]-ciclohexil}-2,2,2-trifluor-acetamida



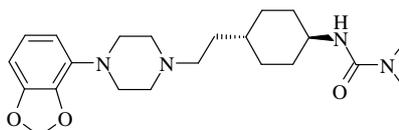
10 A una mezcla agitada del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-yl-piperazin-1-yl)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles, 1,00 equiv.) y diclorometano (500 μ l) se le añaden a 0°C la trietilamina (16,5 mg, 22,7 μ l, 163 μ moles, 2 equiv.) y el anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (85,6 mg, 56,7 μ l, 408 μ moles, 5 equiv.). Se mantiene la mezcla en agitación a 0°C durante 1 hora. Se trata la mezcla reaccionante con 10 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM (3 x 15 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (23 mg, 66%), EM (ISP) $m/z = 428,1 [(M+H)^+]$.

15 20 Ejemplo 71
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-yl-piperazin-1-yl)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



25 A una mezcla agitada a temperatura ambiente del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-yl-piperazin-1-yl)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (31,1 mg, 85 μ moles) y el DCM (1 ml) se le añaden con cuidado la N,N-diisopropiletilamina (110 mg, 148 μ l, 850 μ moles, 10 equiv.) y el trifosgeno (27,7 mg, 93,5 μ moles, 1,1 equiv.) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añade la indolina (12,2 mg, 102 μ moles, 1,2 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se trata la mezcla reaccionante con 10 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM (3 x 15 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (27,6 mg, 68,1%), EM (ISP) $m/z = 477,2 [(M+H)^+]$.

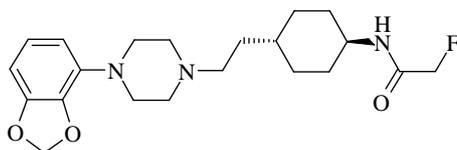
30 35 Ejemplo 72
N-trans-3-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-yl-piperazin-1-yl)-etil]-ciclohexil}-1,1-dimetil-urea



40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (14,7 mg, 42,9%), EM (ISP) $m/z = 403,5 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 71 a partir del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-yl-piperazin-1-yl)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (31,1 mg, 85 μ moles) y el clorhidrato de la dimetilamina.

Ejemplo 73

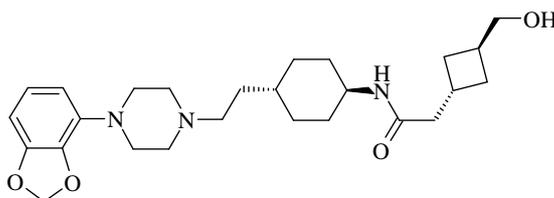
N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-fluor-acetamida



5 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del 2-fluoracetato de metilo (11,3 mg, 122 μ moles, 1,5 equiv.), el KOSiMe_3 (20,9 mg, 163 μ moles, 2 equiv.) y dioxano (1 ml). Se le añaden el clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles), la N,N-diisopropiletilamina (42,2 mg, 57,0 μ l, 326 μ moles, 4 equiv.) y el TBTU (39,3 mg, 122 μ moles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se disuelve la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO_3 (1 x 10 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 20% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (17,2 mg, 53,9%), EM (ISP) $m/z = 392,3 [(M+H)^+]$.

Ejemplo 74

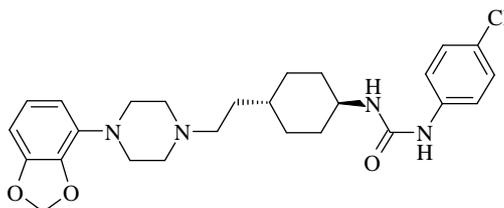
N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (8,8 mg, 17,5%), EM (ISP) $m/z = 458,3[(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 73 a partir del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles) y el trans-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetato de metilo.

Ejemplo 75

N-trans-1-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-(4-cloro-fenil)-urea

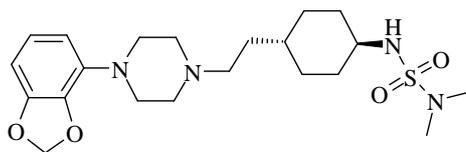


30 A una mezcla agitada del clorhidrato de la trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio A) (25 mg, 75,4 μ moles) y acetonitrilo (800 μ l) se le añade el 1-cloro-4-isocianatobenceno (12,7 mg, 83,0 μ moles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se disuelve la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO_3 (1 x 10 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 20% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (28,3 mg, 77,4 %), EM (ISP) $m/z = 485,2 [(M+H)^+]$.

Ejemplo 76

N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-N,N-dimetil-sulfamida

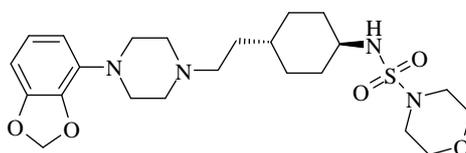
40



5 A una mezcla agitada del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio A) (31,3 mg, 85 μ moles) y acetonitrilo (1 ml) se le añaden el cloruro de dimetilsulfamoilo (18,4 mg, 128 μ moles, 1,5 equiv.) y el DABCO (33,4 mg, 298 μ moles, 3,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se disuelve la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 10 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 20% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (22,8 mg, 61,2 %), EM (ISP) m/z = 439,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 77

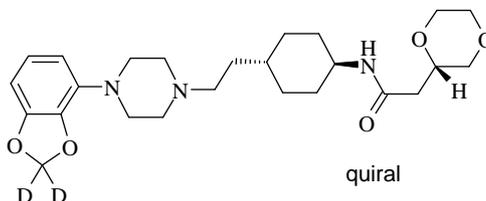
trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido morfolina-4-sulfónico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (24,6 mg, 60,2 %), EM (ISP) m/z = 481,2 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 76 a partir del clorhidrato de la N-trans-4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (30 mg, 81,5 μ moles) y el cloruro de morfolina-4-sulfonilo.

Ejemplo 78

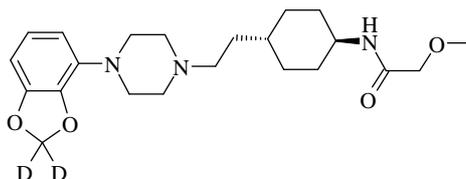
N-trans-{4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (66,8 mg, 72,7 %), EM (ISP) m/z = 462,4 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la 4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70 mg, 189 μ moles) y el ácido (S)-2-(1,4-dioxan-2-il)acético quiral, obtenido por separación quiral del rac-[1,4]dioxan-2-il-acetato de bencilo (empleando una columna Chiralpak AD con EtOH al 25 % en heptano) e hidrogenación para eliminar el éster de bencilo.

Ejemplo 79

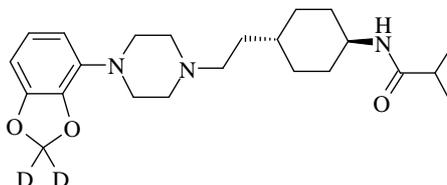
N-trans-{4-[2-(4-benzo(2,2-D2)[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (16,8 mg, 58,2 %), EM (ISP) m/z = 406,4 [(M+H)⁺], con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la 4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (25 mg, 67,6 μ moles) y el ácido 2-metoxiacético.

Ejemplo 80

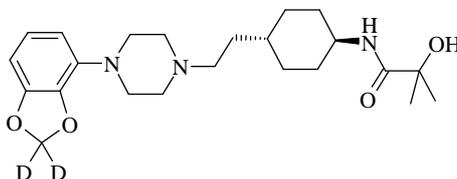
N-trans-{4-[2-(4-benzo(2,2-D₂)[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-isobutiramida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (16,1 mg, 56,1 %), EM (ISP) $m/z = 404,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la 4-[2-(4-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (25 mg, 67,6 μ moles) y el ácido isobutírico.

Ejemplo 81

- 10 N-trans-{4-[2-(4-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida

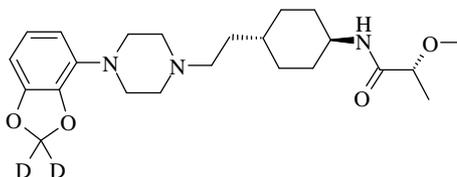


- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (65,6 mg, 57,8 %), EM (ISP) $m/z = 420,4 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la 4-[2-(4-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (95 mg, 257 μ moles) y el ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico.

Ejemplo 82

- 20 (R)-N-trans{4-[2-(4-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxipropanamida

quiral



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (57,9 mg, 69,3 %), EM (ISP) $m/z = 420,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al método general del ejemplo 1 a partir del clorhidrato de la 4-[2-(4-benzo(2,2-D₂)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70 mg, 189 μ moles) y el ácido (R)-2-metoxipropanoico.

Ensayo bioquímico

- 30 La capacidad de los compuestos para fijarse sobre los receptores de la 5-HT_{2A}, D₃ y D₂ se determina realizando un ensayo de fijación de radioligando sobre receptores clonados, que se expresan selectivamente en células HEK-293 EBNA.

Preparación de membrana

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

Condiciones de ensayo de fijación de radioligando

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

Se determina la afinidad de fijación (K_i) de los compuestos empleando la fijación de radioligandos. Se incuban las membranas en un volumen total de 200 µl con una concentración fija de radioligando (concentración final aproximadamente = 0,7 nM de espiperona-[H³] para la D₂, 0,5 nM espiperona-[H³] para la D₃ y 1,1 nM de quetanserina-[H³] para la 5-HT_{2A}) y diez concentraciones del compuesto a ensayar que se sitúan entre 10 µM y 0,1 nM a t.amb. durante 1 h. A final de la incubación, se filtran las mezclas reaccionantes a través de microplacas blancas Unifilter de 96 hoyos con filtros GF/C fijados (Packard BioScience, Zürich, Suiza; preincubadas durante 1 h en 0,1% polietilenimina (PEI) en tampón de ensayo) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lava 3 veces con tampón de ensayo frío. Se determina la fijación no específica con mezclas de reacción de composición igual en presencia de 10 µM de espiperona sin marcar. Se añaden 45 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer, Schwerzenbach, Suiza) por hoyo, se sellan las placas, se agitan durante 20 min y se realiza un recuento durante 3 min en un contador de centelleo del tipo Topcount Microplate Scintillation Counter (Canberra Packard SA, Zürich, Suiza) con corrección de atenuación.

Cálculo de los datos

Se calcula el valor promedio del CPM de cada duplicado de una concentración de compuesto competidor (y₁), después se calcula el % de fijación específica con arreglo a la ecuación $((y_1 - \text{no específica}) / (\text{fijación total} - \text{no específica})) \times 100$. Se registran las gráficas del % de fijación específica empleando el programa XLfit, un programa de ajuste de curvas que traza iterativamente los datos empleando el algoritmo de Levenberg-Marquardt. La ecuación de análisis de competición de sitios individuales que se emplea es $y = A + ((B-A) / (1 + (x/C)^D))$, en la que y es el % de fijación específica, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la IC₅₀, x es el log₁₀ de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se determinan la IC₅₀ (concentración en la que se registra una inhibición del 50% de la fijación específica del radioligando) y el coeficiente de Hill. Se calcula la constante de afinidad (K_i) empleando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = (IC_{50} / (1 + ([L] / K_d)))$, en la que [L] es la concentración de radioligando y K_d es la constante de disociación del radioligando en el receptor, determinada por la isoterma de saturación.

Los compuestos de la presente invención son moduladores duales selectivos de los receptores de la 5-HT_{2A} como se pone de manifiesto en la siguiente tabla 1. Se someten los compuestos de los ejemplos al ensayo anterior y se encuentra que tienen valores K_i de la 5-HT_{2A} comprendidos entre 0,1 nM y 1 µM y de la D₃ entre 0,1 nM y 1 µM. Se encuentra que los compuestos especiales de la fórmula (I) tienen valores K_i de la 5-HT_{2A} comprendidos entre 1 nM y 100 µM y de la D₃ entre 1 nM y 200 µM. Se encuentra que los compuestos muy especiales de la fórmula (I) tienen valores K_i de la 5-HT_{2A} comprendidos entre 1 nM y 35 µM y de la D₃ entre 1 nM y 30 µM.

Se encuentra que los compuestos especiales de la fórmula (I) se unen más selectivamente al receptor de la 5-HT_{2A} que al receptor de la D₂ en un factor de 5 ó más, de modo especial un factor de 10 ó más, de modo muy especial un factor de 25 ó más. Se encuentra que los compuestos especiales de la fórmula (I) se unen más selectivamente al receptor de la D₃ que al receptor de la D₂ en un factor de 5 ó más, de modo especial un factor de 10 ó más, de modo muy especial un factor de 50 ó más.

Ej.	D ₃ K _i [nM]	5HT _{2a} K _i [nM]	D ₂ K _i [nM]	Ej.	D ₃ K _i [nM]	5HT _{2a} K _i [nM]	D ₂ K _i [nM]
1	1,15	16,33	67,35	11	9,99	18,47	269,17
2	1,88	21,21	173,34	12	1,29	20,96	68,55
3	2,56	11,78	197,58	13	1,34	23,08	314,12
4	2,85	7,78	301,03	14	0,91	18,71	75,98
5	2,51	12,26	172,17	15	3,48	16,63	159,74
6	3,10	16,59	188,71	16	1,57	25,79	91,22
7	1,28	13,63	74,48	17	1,81	16,79	136,57
8	1,23	12,41	141,87	18	2,28	24,64	132,77
9	4,37	12,21	238,22	19	1,58	28,47	143,65
10	1,69	12,43	183,57	20	2,55	26,76	143,98
21	2,76	24,31	181,28	31	3,43	11,98	310,25
22	2,06	19,42	105,93	32	2,99	26,23	136,98
23	2,50	27,01	182,55	33	3,92	24,39	183,73
24	8,80	5,79	181,01	34	3,10	33,26	145,23

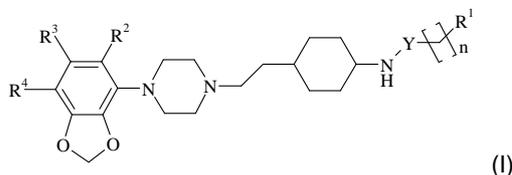
ES 2 546 430 T3

25	21,39	33,96	250,30	35	6,00	5,98	84,94
26	4,90	6,89	150,42	36	11,03	3,72	123,97
27	1,56	22,44	76,78	37	15,69	4,69	175,40
28	1,40	25,53	94,57	38	12,46	25,84	122,13
29	1,88	7,77	61,45	39	5,77	34,73	90,15
30	3,50	34,78	219,64	40	14,80	22,49	73,41
41	12,48	18,22	250,97	51	2,11	51,60	680,96
42	2,17	8,78	89,81	52	3,56	4,30	58,95
43	4,48	7,74	218,89	53	2,09	26,37	138,86
44	12,51	12,32	116,64	54	1,97	22,63	91,14
45	35,10	117,83	1510,24	55	1,45	22,06	95,38
46	3,79	28,74	82,51	56	3,37	29,79	752,51
47	2,40	13,88	509,13	57	24,95	15,29	62,94
48	1,79	11,42	88,19	58	6,82	15,63	81,08
49	4,59	10,65	4818,65	59	3,55	22,08	101,02
50	0,87	6,41	572,43	60	2,98	23,75	81,06
61	4,63	16,03	38,06	71	2,01	28,75	241,28
62	14,27	6,27	86,54	72	11,25	45,33	30,42
63	27,44	11,13	116,62	73	1,83	31,29	123,11
64	14,74	24,14	89,50	74	2,44	24,97	116,67
65	19,90	42,11	111,52	75	1,04	58,75	157,94
66	1,88	31,51	73,84	76	3,36	21,62	127,71
67	2,88	64,10	72,43	77	1,29	32,65	62,99
68	2,20	57,32	46,18	78	2,46	13,41	197,85
69	2,25	67,97	55,32	79	4,98	24,37	145,84
70	4,91	35,50	113,43	80	2,23	16,68	105,31
				81	6,28	5,03	97,16
				82	5,73	9,49	148,44

Tabla 1: Afinidades de unión de los compuestos de los ejemplos representativos a las células HEK293 EBNA que se expresan en los receptores humanos (h).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



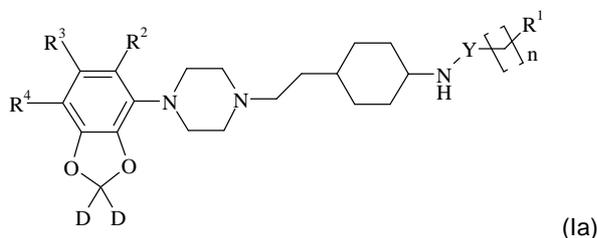
en la que:

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

- 10 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclo-alquilo, arilo, heteroarilo, -NR⁷R⁸, -C(O)-NR⁷R⁸ o -S(O)₂-R⁷; dichos alquilo, haloalquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R⁵; y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R⁶;
- 15 R², R³, R⁴ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o haloalcoxi;
- R⁵ es ciano, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R⁶;
- R⁶ es halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, oxo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
- 20 R⁷, R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilo sustituido por halógeno o heteroarilo;
- las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; y los análogos deuterados de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula (Ia) según la reivindicación 1



en la que n, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que n es el número 0 ó 1.
4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que Y es -C(O)-.
- 35 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que Y es -S(O)₂-.
6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR⁷R⁸ o -S(O)₂-R⁷; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres restos independientes R⁵; y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres restos independientes R⁶; y en los que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.
- 40 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R², R³ y R⁴ son hidrógeno.
8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R⁵ es hidroxilo o alcoxi.
- 45 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R⁶ es halógeno, ciano, alquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi, oxo o heterocicloalquilo.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R⁷ y R⁸ se eligen con independencia entre hidrógeno, alquilo y arilo sustituido por halógeno.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, elegidos entre el grupo formado por:

- 5 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-ciclopropil-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-acetamida;
 15 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-benzamida;
 trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de metilo;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-ciano-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(1-hidroxi-ciclohexil)-acetamida;
 20 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3,3,3-trifluor-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-isobutiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metil-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-butiramida;
 {4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido trans-2,2-difluor-ciclopropano-carboxílico;
 25 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-oxetan-3-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 trans-(S)-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-propionamida;
 30 trans-(R)-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-hidroxi-3-metil-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida;
 {4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido trans-1-hidroxi-ciclopropano-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida;
 35 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R)-tetrahidro-piran-2-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-tetrahidro-piran-3-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(R)-tetrahidro-piran-3-il-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida; y
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 40 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, elegidos entre el grupo formado por:

- trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopentano-carboxílico;
 45 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-hidroxi-ciclohexanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-butiramida;
 (R)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida;
 (S)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-3-metil-butiramida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metoxi-ciclohexanocarboxílico;
 50 (R)-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-propionamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-morfolin-4-il-benzamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-fluor-benzamida;
 55 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-nicotinamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido cromano-3-carboxílico;
 60 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1,1-dioxo-tetrahydro-1,6-tiofeno-3-carboxílico;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 65 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metanosulfonil-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida;

- trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 3-metil-oxetano-3-carboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-ciano-benzamida;
 5 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 3-cloro-ciclobutanocarboxílico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico;
 R-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-2-metil-propionamida;
 R-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-3-metil-butiramida;
 (S)-trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-3-metil-butiramida;
 10 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico;
 N-trans{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-bencenosulfonamida;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-fluor-bencenosulfonamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2,2,2-trifluor-acetamida;
 15 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 N-trans-3-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-1,1-dimetil-urea;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-fluor-acetamida;
 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acetamida;
 N-trans-1{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-(4-cloro-fenil)-urea;
 20 N-trans-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-N,N-dimetil-sulfamida;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido morfolina-4-sulfónico;
 trans-N-{4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;
 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-isobutiramida;
 25 N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 R- N-trans {4-[2-(4-benzo(2,2-D2)-[1,3]dioxol-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxipropanamida; y
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 13. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para el uso como medicamento.

35 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para el tratamiento o la prevención de trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.