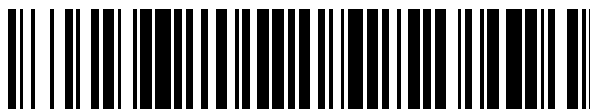


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 284**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2011 E 11749555 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2694492**

54 Título: **Compuestos novedosos como ligandos del receptor H₃ de histamina**

30 Prioridad:

23.02.2011 IN CH05202011

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

15.10.2015

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road No. 5, Avenue 7, Banjara
Hills
Hyderabad 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
KAMBHAMPATI, RAMASASTRI;
DESHPANDE, AMOL DINAKAR;
DWARAMPUDI, ADI REDDY;
GANGADASARI, NARASIMHAREDDY;
SARAF, SANGRAM KESHARI;
KANDIKERE, VISHWOTTAM NAGARAJ;
JAYARAJAN, PRADEEP;
AHMAD, ISHTIYAQUE;
MULLA, MOHMADSADIK ABDULHAMID y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 548 284 T3

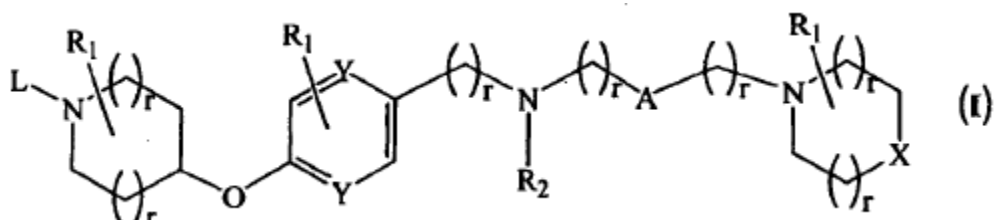
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Compuestos novedosos como ligandos del receptor H₃ de histamina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I), a sus sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones que los contienen para el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con receptores H₃ de histamina.

**Antecedentes de la invención**

- 10 El receptor H₃ de histamina es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) y uno de los cuatro receptores de la familia de la histamina. El receptor H₃ de histamina se identifica en 1983 y se realizaron su clonación y caracterización en 1999. El receptor H₃ de histamina se expresa en mayor medida en el sistema nervioso central y en menor medida en el sistema nervioso periférico.

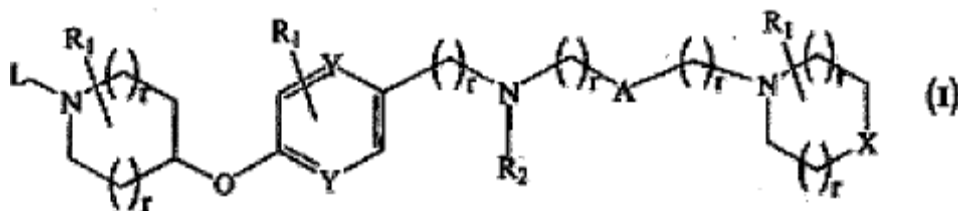
- 15 Las evidencias bibliográficas sugieren que los receptores H₃ de histamina pueden usarse en el tratamiento de trastornos cognitivos (*British Journal of Pharmacology*, 2008, 154(6), 1166-1181), demencia (*Drug News Perspective*, 2010, 23(2), 99-103), trastorno de déficit de atención con hiperactividad, epilepsia, trastornos del sueño, apnea del sueño, obesidad (*Indian Journal of Pharmacology*, 2001, 33, 17-28), esquizofrenia (*Biochemical Pharmacology*, 2007, 73(8), 1215-1224), trastornos alimentarios (*Investigational drugs for eating disorders*, 1997, 6(4), 427-436) y dolor (*Pain*, 2008, 138(1), 61-69).

- 20 Las publicaciones de patente US 2009/0170869, US 2010/0029608, US 2010/0048580, WO 2009/100120, WO 2009/121812 y WO 2009/135842 han dado a conocer series de compuestos como ligandos de receptores H₃ de histamina.

- 25 El documento WO 2010/045306 da a conocer compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con receptores H₃ de histamina. Aunque se han dado a conocer algunos ligandos del receptor H₃ de histamina, hasta la fecha no se ha lanzado al mercado ningún compuesto en este área de investigación, y sigue existiendo la necesidad y el alcance de descubrir nuevos fármacos con estructuras químicas novedosas para el tratamiento de trastornos afectados por receptores H₃ de histamina.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos ligandos del receptor H₃ de histamina novedosos de fórmula (I)



- 30 en la que

en cada aparición, R₁ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, ciano o -C(O)-NH₂



L es alquilo o

X es C, O o N-R₂;

Y es C o N;

A es -C(O)- o -CH₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo, -C(O)-alquilo o -S(O)₂-alquilo;

"r" es un entero en el intervalo de 0 a 1;

5 "p" es un entero en el intervalo de 0 a 3; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) para fabricar un medicamento para el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con los receptores H₃ de histamina.

10 Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como trastornos cognitivos, demencia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, apnea del sueño, obesidad, trastornos alimentarios y dolor.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 La solicitud incluye procedimientos para usar compuestos de fórmula (I).

En todavía otro aspecto, la invención se refiere adicionalmente al proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen aquellos especificados a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables. No debería considerarse que la presente invención esté limitada a ellos.

20 Diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

clorhidrato de 2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona;

diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencil]morfolin-4-ilamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

25 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

30 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-*N*-metil-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(*R*-2-metilpirrolidin-1-il)acetamida;

35 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(*R*-2-metilpirrolidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;

diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

40 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

- N*-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-{4-isopropil[1,4]diazepan-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(2-hidroximetilmorfolin-4-il)acetamida;
5 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-3-(morfolin-4-il)propionamida;
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
10 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-*N*-[2-morfolin-4-iletil]acetamida;
[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-(2-morfolin-4-iletil)amina;
L(+)-tartrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(*R*-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida;
N-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida;
N-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
15 *N*-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-2-{morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida;
L(+)-tartrato de *N*-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(1-acetilpiperazin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;
20 *N*-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(*R*-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorobencil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(3-hidroxiazetidin-2-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)acetamida;
25 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida;
N-[2-cloro-4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[2-cloro-4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)acetamida;
2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona y
30 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)acetamida.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 35 El término "alquilo" significa radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, no contiene insaturación, tiene de 1 a 8 átomos de carbono y está fijado al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los grupos "alquilo" ejemplares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y similares.

El término “alcoxilo” significa un grupo alquilo fijado a través de un ligamiento de oxígeno al resto de la molécula. Los grupos “alcoxilo” ejemplares incluyen metoxilo, etoxilo, propiloxilo, isopropiloxilo y similares.

5 El término “halogenoalquilo” significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos “halogenoalquilo” ejemplares incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares.

El término “halogenoalcoxilo” significa radicales alcoxilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos “halogenoalcoxilo” ejemplares incluyen fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, fluoroetoxilo, difluoroetoxilo y similares.

10 El término “hidroxialquilo” significa que un grupo hidroxilo está unido directamente a una cadena alquilo. Los grupos “hidroxialquilo” ejemplares incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y similares.

Los términos “tratando”, “tratar” o “tratamiento” engloban todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo.

15 La frase “sales farmacéuticamente aceptables” indica que la sustancia o composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprende una formulación con la que se está tratando el mamífero.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se define como “una cantidad de compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retarda el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

20 Se utilizaron los reactivos comerciales sin purificación adicional. Temperatura ambiente hace referencia a 25-40 °C. A menos que se indique otra cosa, todos los espectros de masas se llevaron a cabo usando condiciones de ESI. Los espectros de RMN-¹H se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usó como disolvente cloroformo, metanol o dimetilsulfóxido deuterados. Se usó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (a). Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s= singlete, sa= singlete ancho, d= doblete, t= triplete, q= cuartete, qu= quintete, h= heptete, dd= doble doblete, dt= doble triplete, tt= triple triplete, m= multiplete. Cromatografía hace referencia a cromatografía en columna efectuada usando gel de sílice de malla 100-200 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

Composiciones farmacéuticas

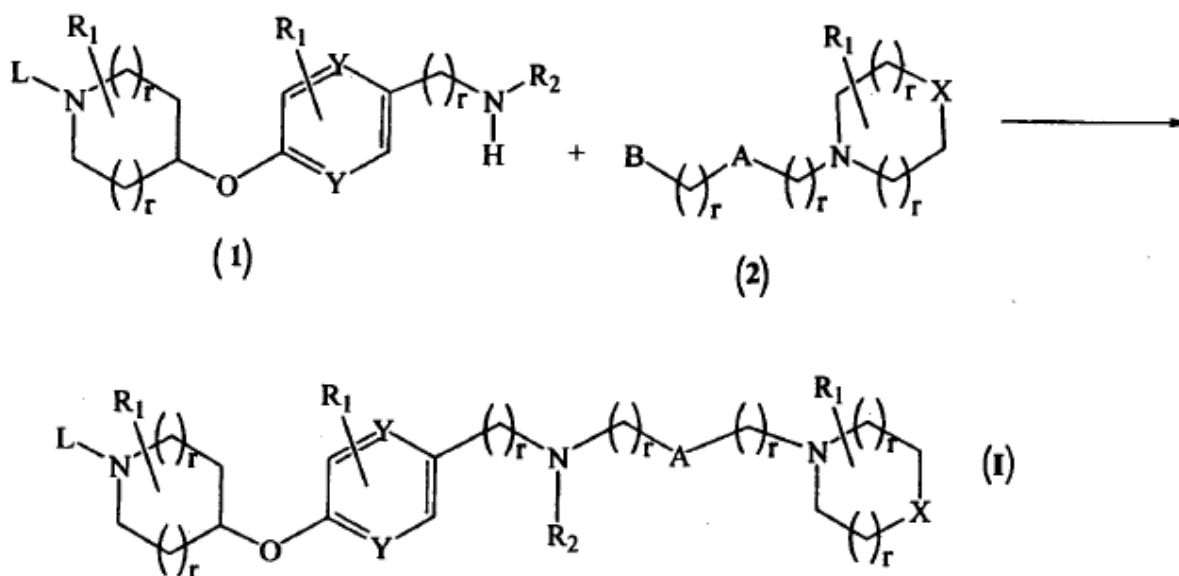
30 Para usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, se formularán normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un portador o diluyente. Por tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, intranasal o parenteral (p.ej., intravenosa, intramuscular o subcutánea). Dichas composiciones farmacéuticas y los procesos para preparar las mismas son bien conocidos en la materia (“The Science and Practice of Pharmacy”, D.B. Troy, 21^a edición, Williams & Wilkins, 2006).

40 La dosis de los compuestos activos pueden variar dependiendo de factores tales como la vía de administración, edad y peso del paciente, naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia en la presente memoria a una cantidad farmacológicamente eficaz de compuestos de fórmula general (I) hace referencia a los factores anteriormente mencionados. La dosis propuesta de los compuestos activos de esta invención es para administración oral o parenteral a un ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones a las que se hace referencia anteriormente.

Procedimientos de preparación

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el Esquema I como se muestra a continuación



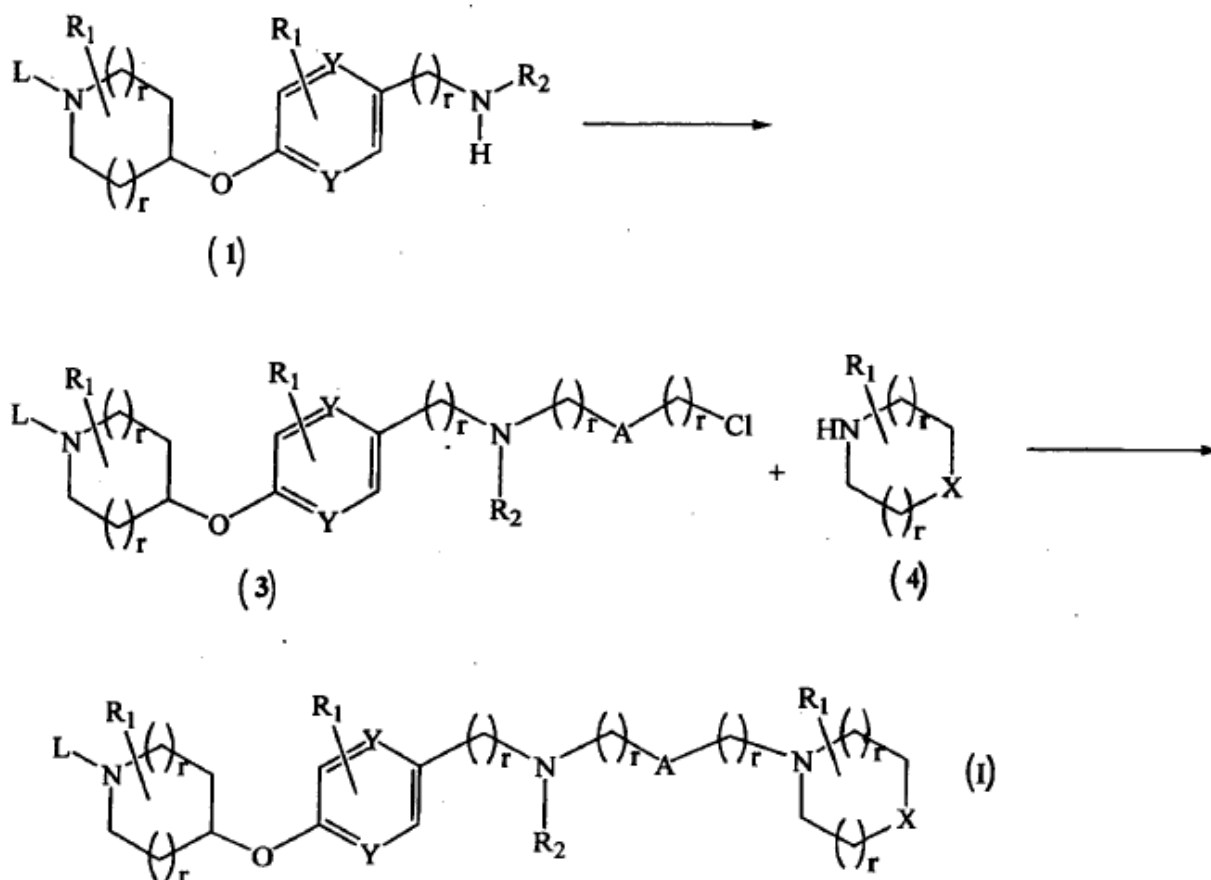
Esquema I

En el Esquema I anterior, B es OH, Cl o Br y todos los demás símbolos son como se definen anteriormente.

Se acopla el compuesto de fórmula (1) con el compuesto de fórmula (2) formando el compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dimetilformamida y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando diclorometano y dimetilformamida. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio o mezclas de los mismos, y preferiblemente usando carbonato de potasio y diisopropiletilamina. La reacción puede efectuarse en presencia de un agente de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 85 °C basada en la elección de disolvente y base. La duración de la reacción puede oscilar de 4 a 18 horas, preferiblemente un periodo de 10 a 14 horas.

Los compuestos de fórmula (1) y fórmula (2) pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales o con modificación, usando procesos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también usando el Esquema II como se muestra a continuación.



Esquema II

En el Esquema II anterior, todos los símbolos son como se definen anteriormente.

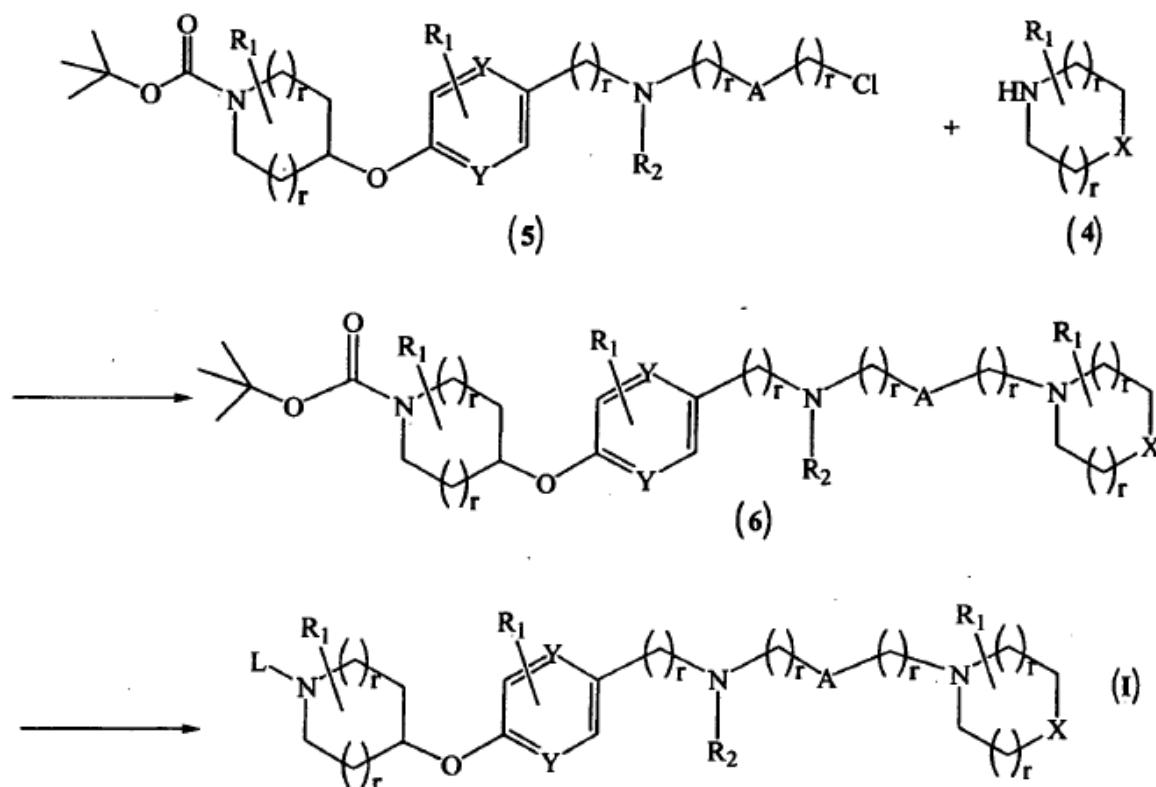
Se convierte el compuesto de fórmula (1) en el compuesto de fórmula (3). Se acopla el compuesto de fórmula (3) con el compuesto de fórmula (4), formando el compuesto de fórmula (I).

En la primera etapa de la preparación anterior, se convierte el compuesto de fórmula (1) en el compuesto de fórmula (3). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dimetilformamida y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando diclorometano. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando trietilamina. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -10 a 10 °C basada en la elección de disolvente y base. La duración de la reacción puede oscilar de 0,5 a 2 horas, preferiblemente un periodo de 45 minutos a 1,5 horas.

En la segunda etapa de la preparación anterior, se acopla el compuesto de fórmula (3) con el compuesto de fórmula (4), formando el compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dimetilformamida y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 85 °C basada en la elección de disolvente y base. La duración de la reacción puede oscilar de 3 a 7 horas, preferiblemente un periodo de 4 a 6 horas.

Los compuestos de fórmula (1) y fórmula (4) pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales o con modificación, usando procesos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también usando el Esquema III como se muestra a continuación.



Esquema III

En el Esquema III anterior, todos los símbolos son como se definen anteriormente.

Se acopla el compuesto de fórmula (5) con el compuesto de fórmula (4), formando el compuesto de fórmula (6). Se convierte el compuesto de fórmula (6) en el compuesto de fórmula (I).

En la primera etapa de la preparación anterior, se acopla el compuesto de fórmula (5) con el compuesto de fórmula (4), formando el compuesto de fórmula (6). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahydrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dimetilformamida y similares o una mezcla de los mismos, preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 70 °C basada en la elección de disolvente y base. La duración de la reacción puede oscilar de 3 a 7 horas, preferiblemente un periodo de 4 a 6 horas.

En la segunda etapa de la preparación anterior, se somete el compuesto de fórmula (6) a desprotección seguida de cicloalquilación reductora, formando el compuesto de fórmula (I). La reacción de desprotección se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahydrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando un disolvente alcohólico o diclorometano. La reacción puede efectuarse en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido perclórico, ácido clorhídrico y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo a 25 a 60 °C. La duración de la reacción puede oscilar de 4 a 10 horas, preferiblemente un periodo de 4 a 8 horas. Después de la desprotección, se trata la base aislada con un compuesto de carbonilo tal como acetona, ciclobutanona o ciclopentanona en presencia de un disolvente tal como tetrahydrofurano, ácido acético, diclorometano, dicloroetano y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando dicloroetano en presencia de ácido acético. La reacción se efectúa en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 10 a 40 °C. La duración de la reacción puede oscilar de 4 a 16 horas.

Los compuestos de fórmula (4) y fórmula (5) pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales o con modificación, usando procesos conocidos.

Si es necesario, pueden llevarse a cabo una cualquiera o más de las siguientes etapas:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) o
- ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso (I) puede efectuarse mediante modificaciones químicas adicionales usando reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, transposición, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alquenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación, acoplamiento y similares.

En el proceso (ii), pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables convencionalmente mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para los especialistas en la materia e incluyen aquellas descritas en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos como ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o bencenosulfónico.

Ejemplos

Se prepararon los compuestos novedosos de la presente invención según los siguientes procedimientos experimentales, usando materiales apropiados y condiciones apropiadas.

Preparación I: Preparación de 4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]anilina

Etapas (i): Preparación de 1-ciclobutil-4-piperidinol

Se trató una solución de 4-piperidinol (80 g, 0,792 mol) y ciclobutanona (67,2 g, 0,96 mol) en dicloruro de etileno (1 l) con triacetoxiborohidruro de sodio (251,1 g, 1,184 mol) en porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua enfriada (1 l) y se alcalinizó la masa resultante con solución de lejía. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, procurando el compuesto del título, 100 g (rendimiento: 81,46 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,55-2,02 (13H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 3,68-3,70 (1H, m);
masa (m/z): 155,9 (M+H)⁺.

Etapas (ii): Preparación de 1-ciclobutil-4-(4-nitrofenoxi)piperidina

Se añadió 1-ciclobutil-4-piperidinol (80 g, 0,516 mol, obtenido en la etapa anterior) en dimetilformamida (300 ml) a 10 °C en atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de hidruro de sodio (24,76 g, al 60 % en aceite mineral, 0,619 mol) en dimetilformamida (100 ml). Se agitó la masa durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 4-fluoronitrobenzoceno (87,3 g, 0,619 mol) en dimetilformamida (300 ml) a la masa de reacción anterior a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción, se inactivó la masa en agua enfriada (2 l) y se agitó durante 1 hora. Se separaron los sólidos obtenidos y se disolvieron en acetato de etilo (1 l). Se lavó la fase de acetato de etilo resultante con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo así obtenido por cromatografía ultrarrápida (metanol:cloroformo, 2:8), procurando el compuesto del título, 99,7 g (rendimiento: 70 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,67-1,71 (2H, m), 1,83-1,91 (4H, m), 2,00-2,08 (4H, m), 2,11-2,19 (2H, m), 2,51-2,60 (2H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 4,44-4,46 (1H, m), 6,93-6,95 (2H, d, J= 9,2 Hz), 8,17-8,20 (2H, d, J= 9,2 Hz);
masa (m/z): 277,3 (M+H)⁺.

Etapas (iii): Preparación de 4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]anilina

Se burbujeó gas hidrógeno a través de una solución de 1-ciclobutil-4-(4-nitrofenoxi)piperidina (94,9 g, 0,344 mol, obtenida en la etapa anterior) sobre Pd/C al 10 % (95 g) en metanol (2 l) a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado a vacío, obteniéndose el compuesto del título, 81 g (rendimiento: 95,7 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,62-2,07 (12H, m), 2,62-2,76 (3H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 4,13-4,17 (1H, m), 6,61-6,63 (2H, d, J= 8,7 Hz), 6,75-6,77 (2H, d, J= 8,7 Hz);
masa (m/z): 247,5 (M+H)⁺.

Preparación 2: Preparación de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencilamina

Etapas (i): Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 4-(4-cianofenoxi)piperidino-1-carboxílico

Se agitó a 100 °C una solución de 4-hidroxibenzonitrilo (15 g, 0,126 mol), carbonato de potasio (28,89 g, 0,208 mol) y éster *terc*-butilico del ácido 4-(tolueno-4-sulfonilo)piperidino-1-carboxílico (57,62 g, 0,162 mol) en dimetilformamida (150 ml) monitorizando la progresión de la reacción por cromatografía en capa fina. Después de terminada la reacción, se inactivó la masa de reacción con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la fase de acetato de etilo resultante con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, obteniéndose el residuo bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando (acetato de etilo:hexano 1:9), procurando el compuesto del título, 21,25 g (rendimiento: 55,8 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,47 (9H, s), 1,74-1,80 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,66-3,72 (2H, m), 4,53-4,57 (1H, m), 6,94-6,96 (2H, d, J= 8,78 Hz), 7,57-7,59 (2H, d, J= 8,76 Hz);

masa (m/z): 303,4 (M+H)⁺.

Etapla (ii): Preparación de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)benzonitrilo

Se añadió ácido trifluoroacético (81,4 g, 0,714 mol) a una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido 4-(4-cianofenoxi)piperidino-1-carboxílico (21,25 g, 0,0704 mol) en diclorometano (300 ml) y se agitó la masa de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción, se evaporó el disolvente a vacío y se alcalinizó el residuo así obtenido con solución de lejía cáustica al 10 %. Se extrajo la masa de reacción con acetato de etilo dos veces, se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Se trató el producto bruto así obtenido con ciclobutanona (5,18 g, 0,074 mol), ácido acético (4,89 g, 0,0815 mol) en dicloruro de etileno (100 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (35,06 g, 0,165 mol) a la masa de reacción en un solo lote y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se alcalinizó con una solución de lejía. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se purificó adicionalmente la masa residual por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:triethylamina, 9,5:0,5), obteniéndose el compuesto del título, 10,92 g (rendimiento: 60,5 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,67-1,76 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,04-2,14 (6H, m), 2,49 (2H, s a), 2,64-2,68 (2H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 4,47-4,49 (1H, m), 6,92-6,94 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,56-7,58 (2H, d, J= 8,8 Hz);

masa (m/z): 257,4 (M+H)⁺.

Etapla (iii): Preparación de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencilamina

Se añadió una solución de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)benzonitrilo (8,22 g, 0,032 moles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (3,74 g, 0,098 mol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a 10 a 15 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó adicionalmente la masa resultante durante 20 minutos a temperatura ambiente y se calentó entonces a reflujo durante 4 horas. Después de terminada la reacción, se enfrió la masa a 10-15 °C, se inactivó con agua y se alcalinizó con una solución de hidróxido de sodio 4 N. Se filtró la masa de reacción a través de Celite y se lavó la torta con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título, 7,17 g (rendimiento: 86,2 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,65-1,72 (2H, m), 1,82-1,88 (4H, m), 1,96-2,05 (4H, m), 2,14 (2H, s a), 2,62 (2H, s a), 2,66-2,75 (1H, m), 3,79 (2H, m), 4,29-4,31 (1H, m), 6,85-6,88 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,20-7,21 (2H, d, J= 8,5 Hz);

masa (m/z): 261,4 (M+H)⁺.

Preparación 3: Preparación de 4-[4-(2-cloroacetilamino)-3-fluorofenoxi]piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

Etapla (i): Preparación de 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se agitaron a 100 °C 3-fluoro-4-nitrofenol (5 g, 0,032 mol), carbonato de potasio (6,34 g, 0,047 mol) y 4-(tolueno-4-sulfonilo)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 g, 0,04 mol) en dimetilformamida (50 ml). Después de terminada la reacción, se inactivó la masa con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica resultante con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, obteniéndose el residuo bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando (acetato de etilo:hexano, 0,5:9,5), procurando el compuesto del título, 9,23 g (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,47 (9H, s), 1,75-1,82 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 3,67-3,73 (2H, m), 4,54-4,59 (1H, m), 6,72-6,77 (2H, m), 8,07-8,11 (1H, m);

masa (m/z): 341,3 (M+H)⁺.

Etapla (ii): Preparación de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se hidrogenó 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (922 g, 0,027 mol) sobre Pd/C al 10 % (9,22 g) en metanol (92,2 ml) burbujeando gas hidrógeno durante 5 horas a temperatura ambiente. Se filtró la

mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado a vacío, obteniéndose el compuesto del título, 7,54 g (rendimiento: 90 %). Se usó el producto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN-¹H (δ ppm): 1,47 (9H, s), 1,75-1,82 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 3,67-3,73 (2H, m), 4,54-4,59 (1H, m), 6,23-6,35 (3H, m);

5 masa (m/z): 311,6 (M+H)⁺.

Etapla (iii): Preparación de 4-[4-(2-cloroacetilamino)-3-fluorofenoxi]piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 Se disolvió 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,54 g, 0,024 mol) en diclorometano (100 ml) y se añadió trietilamina (3,6 g, 0,036 mol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a la masa resultante una solución de cloruro de cloroacetilo (2,9 g, 0,026 mol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción, se lavó la masa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, obteniéndose el residuo bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando (acetato de etilo:hexano 1:5), procurando el compuesto del título, 5,94 g (rendimiento: 64 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,47 (9H, s), 1,72-1,76 (2H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 3,31-3,37 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,40-4,44 (1H, m), 6,70-6,74 (2H, m), 8,03-8,07 (1H, t, J= 8 Hz), 8,32 (1H, s);

15 masa (m/z): 387,2 (M+H)⁺, 389,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1: Preparación de diclorhidrato de *N*-(4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida

Etapla (i): Preparación de 2-cloro-*N*-(4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil)acetamida

20 Se añadió trietilamina (66,5 g, 0,658 mol) a una solución de 4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]anilina (81 g, 0,329 mol, obtenida en la preparación 1) en diclorometano (1 l) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se trató entonces la masa resultante gota a gota con una solución de cloruro de cloroacetilo (44,6 g, 0,395 moles) en diclorometano (1 l) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío y se purificó el compuesto bruto así obtenido por cromatografía ultrarrápida (metanol:cloroformo, 2:8), obteniéndose el compuesto del título, 76,1 g (rendimiento: 72 %).

25 RMN-¹H (δ ppm): 1,55-1,99 (12H, m), 2,49-2,67 (3H, m), 4,19 (2H, s), 4,26-4,28 (1H, m), 6,88-6,90 (2H, d, J= 8,9 Hz), 7,44-7,46 (2H, d, J= 8,9 Hz), 10,13 (1H, s);

masa (m/z): 323,2 (M+H)⁺.

Etapla (ii): Preparación de *N*-(4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida

30 Se agitó durante 5 horas a temperatura de reflujo una mezcla de 2-cloro-*N*-(4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil)acetamida (76,0 g, 0,236, obtenida en la etapa anterior), morfolina (30,8 g, 0,353 mol) y carbonato de potasio (98 g, 0,71 mol) en acetonitrilo (1,5 l). Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (1 l) y agua (1 l). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua dos veces, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida usando (metanol:cloroformo, 2:8), procurando el compuesto del título, 71 g (rendimiento: 80 %).

35 RMN-¹H (δ ppm): 1,53-1,99 (12H, m), 2,46-2,68 (7H, m), 3,06 (2H, s), 3,60-3,63 (4H, m), 4,24-4,28 (1H, m), 6,85-6,88 (2H, d, J= 8,9 Hz), 7,47-7,50 (2H, d, J= 8,9 Hz), 9,5 (1H, s);

masa (m/z): 374,2 (M+H)⁺.

Etapla (iii): Preparación de diclorhidrato de *N*-(4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida

40 Se trató una solución agitada de *N*-(4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (70 g, 0,187 mol) en dietiléter (2,3 l) y metanol (350 ml) con ácido clorhídrico metanólico al 31,5 % p/v (54,36 ml, 0,469 mol). Se agitó la masa de reacción adicionalmente 2-3 horas a temperatura ambiente. Se decantó el disolvente, se lavó la masa sólida resultante con éter (3 x 250 ml) y se secó a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título, 70 g (rendimiento: 83,9 %).

IR (cm⁻¹): 2983, 2934, 2499, 1688, 1604, 1553, 1509, 1243, 1234, 1120, 830;

45 RMN-¹H (δ ppm): 1,63-1,75 (2H, m), 1,89-2,01 (2H, m), 2,11-2,15 (4H, m), 2,34-2,39 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, s), 3,21-3,26 (2H, m), 3,43-3,57 (2H, m), 3,69-3,73 (1H, m), 3,90-3,92 (2H, m), 4,15-4,16 (2H, m), 4,20-4,22 (2H, m), 4,48- 4,50 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 10,57 (1H, s a), 10,78 (1H, s a), 11,11 (1H, s a);

masa (m/z): 374,2 (M+H)⁺;

HPLC: 99,54 %; P.F.: 249,2-251,5 °C; contenido de sal: 16,09 % (como diclorhidrato).

Ejemplo 2: Preparación de clorhidrato de 2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona

Etapas (i): Preparación de 2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona

- 5 Se agitó a temperatura de reflujo una mezcla de 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)anilina (0,5 g, 0,002 mol), 2-cloro-1-(morfolin-4-il)etanona (0,5 g, 0,003) y carbonato de potasio (0,56 g, 0,004 mol) en dimetilformamida (25 ml). Después de terminada la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo (250 ml) y agua (250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (cloroformo:triethylamina, 9,5:0,5), obteniéndose el compuesto del título, 0,3 g (rendimiento: 40 %).

Etapas (ii): Preparación de clorhidrato de 2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona

- 15 Se trató una solución agitada de 2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona (0,3 g, 0,804 mmol) en dietiléter (20 ml) con clorhidrato metanólico al 15 % (0,23 ml, 0,965 mmol). Se agitó la masa de reacción adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se decantó el disolvente, se lavaron los sólidos resultantes con éter (2 x 10 ml) y se secaron a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título, 0,28 g (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,65-1,75 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,08-2,17 (4H, m), 2,36-2,37 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,15-3,19 (1H, m), 3,34-3,48 (5H, m), 3,55-3,67 (4H, m), 4,22-4,26 (3H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 4,64-4,68 (1H, m), 6,99-7,01 (2H, d, J= 8 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 11,15 (1H, s a);

- 20 masa (m/z): 374,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de diclorhidrato de N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida

Etapas (i): Preparación de 4-[3-fluoro-4-(2-(morfolin-4-il)acetilamino)fenoxi]piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 25 Se agitó durante 5 horas a temperatura de reflujo una mezcla de 4-[4-(2-cloroacetilamino)-3-fluorofenoxi]piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,31 g, 0,0085 mol, obtenido en la preparación 3), morfolina (0,89 g, 0,01 mol) y carbonato de potasio (1,75 g, 0,012 mol) en acetonitrilo (30 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo así obtenido entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa resultante con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:hexano, 3:7), obteniéndose el compuesto del título, 3,1 g (rendimiento: 83,5 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,47 (9H, s), 1,71-1,75 (2H, m), 1,89-1,92 (2H, m), 2,62-2,64 (4H, t, J= 4 Hz), 3,16 (2H, s), 3,30-3,36 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 3,77-3,79 (4H, t, J= 4 Hz), 4,39-4,42 (1H, m), 6,69-6,71 (2H, d, J= 8 Hz), 8,14-8,18 (1H, t, J= 8 Hz), 9,27 (1H, s);

- 35 masa (m/z): 438,2 (M+H)⁺.

Etapas (ii): Preparación de N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida

- 40 Se añadió ácido trifluoroacético (8,1 g, 0,071 mol) a una solución agitada de 4-[3-fluoro-4-(2-(morfolin-4-il)acetilamino)fenoxi]piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,1 g, 0,007 mol, obtenido en la etapa anterior) en diclorometano (25 ml), y se agitó la masa de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción, se evaporó el disolvente a vacío y se alcalinizó el residuo así obtenido con solución de lejía cáustica al 10 %. Se extrajo la masa de reacción con acetato de etilo dos veces, se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. Se trató el producto bruto así obtenido con ciclobutanona (0,6 g, 0,008 mol) en dicloruro de etileno (30 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3 g, 0,014 mol) a la masa de reacción en un solo lote y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se alcalinizó con una solución de lejía. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se purificó adicionalmente la masa residual por cromatografía ultrarrápida (diclorometano:triethylamina, 9,5:0,5), obteniéndose el compuesto del título, 1,52 g (rendimiento: 55 %).

- 50 RMN-¹H (δ ppm): 1,64-1,68 (3H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 1,82-1,91 (4H, m), 1,96-2,05 (4H, m), 2,14-2,15 (2H, m), 2,62-2,64 (4H, m), 3,16 (2H, s), 3,77-3,79 (4H, t, J= 4,0 Hz), 4,25-4,26 (1H, m), 6,68-6,70 (2H, m), 8,12-8,16 (1H, t, J= 8,0 Hz), 9,20 (1H, s a);

masa (m/z): 392,2 (M+H)⁺.

Etapla (iii): Preparación de diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida

Se añadió clorhidrato metanólico (2,08 ml, 0,009 mol, 15 % p/v) a una solución agitada de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida (1,52 g, 0,004 mol) en dietiléter (5 vol.) y se agitó adicionalmente la masa de reacción durante 2-3 horas a temperatura ambiente. Se decantó el disolvente, se lavaron los sólidos resultantes con éter (2 x 10 ml) y se secaron a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título, 1,6 g (rendimiento: 86,2 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,63-1,72 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,13-2,21 (4H, m), 2,35-2,36 (3H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,15-3,26 (4H, m), 3,56-3,70 (2H, m), 3,77-3,80 (2H, m), 3,90-3,91 (2H, m), 3,93-4,21 (2H, m), 4,55-4,76 (1H, m), 6,83-6,89 (1H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,58-7,60 (1H, m), 10,39 (1H, s a), 10,55 (1H, s a), 11,05 (1H, s a);

masa (*m/z*): 392,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: Preparación de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencil]morfolin-4-ilamida

Se agitó a temperatura ambiente una solución de cloruro de morfolino-4-carbonilo (0,45 g, 0,003 mol), 4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencilamina (0,5 g, 0,002 mol, obtenido en la preparación 2) y trietilamina (0,4 g, 0,004 mol) en diclorometano (20 ml). Después de terminada la reacción, se inactivó la masa de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:metanol, 98:2), procurando el compuesto del título, 0,45 g (rendimiento: 60 %).

RMN-¹H (δ ppm): 1,66-1,78 (2H, m), 1,75-1,78 (2H, m), 2,07-2,19 (6H, m), 2,59 (2H, s a), 2,67-2,69 (2H, m), 2,93-2,97 (1H, m), 3,34-3,36 (4H, t, J= 4,8), 3,67-3,69 (4H, t, J= 4,5), 4,35-4,36 (2H, d, J= 5,14), 4,41 (1H, s a), 4,66 (1H, s a), 6,84-6,86 (2H, d, J= 8,4), 7,21-7,23 (2H, d, J= 8,4);

masa (*m/z*): 374,3 (M+H)⁺.

Ejemplos 5-39

Se prepararon los compuestos de los ejemplos 5-39 siguiendo los procedimientos que se describen en los Ejemplos 1 a 4 con algunas variaciones no críticas

5.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,42-1,87 (6H, m), 1,97-2,05 (8H, m), 2,61-2,63 (4H, t, J= 4,4 Hz), 2,78-2,8 (1H, m), 3,13 (2H, s), 3,76-3,79 (4H, t, J= 4,4 Hz), 4,02 (1H, m), 6,93-6,98 (1H, t, J= 8,8 Hz), 7,11-7,14 (1H, d, J= 8,6 Hz), 7,49-7,52 (1H, dd, J= 14,9, 2,4 Hz), 8,99 (1H, s a); masa (<i>m/z</i>): 392 (M + H) ⁺ .
6.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,68-1,82 (6H, m), 2,01-2,05 (4H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,34-2,4 (2H, m), 2,5-2,61 (2H, m), 2,71-2,73 (1H, m), 2,97-3,01 (2H, t), 3,07-3,13 (2H, t, J= 4,0 Hz), 3,33 (2H, s), 4,28 (1H, m), 6,76-6,77 (2H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 8,75 (1H, s a); masa (<i>m/z</i>): 408 (M + H) ⁺ .
7.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,42-1,47 (2H, m), 1,62-1,67 (4H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 1,78-1,8 (2H, m), 2,0-2,05 (6H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,37-2,55 (4H, m), 2,6-2,64 (2H, m), 2,83-2,86 (1H, m), 3,08 (2H, s), 4,36-4,38 (1H, m), 7,05-7,08 (1H, dd, J= 9, 2,6 Hz), 7,13-7,14 (1H, d, J= 2,7 Hz), 8,22-8,24 (1H, d, J= 9 Hz), 9,85 (1H, s a); masa (<i>m/z</i>): 440 (M + H) ⁺ .
8.	<i>N</i> -[1-(Ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,45-1,56 (4H, m), 1,69-1,71 (2H, m), 1,86-1,90 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,41-2,45 (2H, m), 2,61-2,63 (4H, t, J= 4,46 Hz), 2,80-2,83 (2H, m), 3,13 (2H, s), 3,58-3,61 (1H, m), 3,76-3,78 (4H, t, J= 4,5 Hz), 4,13-4,31 (1H, m), 6,87-6,9 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,44-7,46 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,93 (1H, s a); masa (<i>m/z</i>): 388 (M + H) ⁺ .
9.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,68-1,73 (2H, m), 1,80-1,90 (4H, m), 1,97-2,06 (4H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,63-2,65 (6H, m), 2,73-2,75 (1H, m), 3,15 (2H, s), 3,76-3,78 (4H, m), 4,32 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,14 (1H, d, J= 2,59 Hz), 8,19-8,21 (1H, d, J= 8,9 Hz), 9,65 (1H, s a); masa (<i>m/z</i>): 442 (M + H) ⁺ .

10.	<i>N</i> -[4-(1-Isopropilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,26-1,28 (6H, d), 1,84-1,87 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,70-2,73 (4H, m), 2,39 (2H, m), 2,87-2,89 (2H, m), 2,94-3,01 (5H, m), 3,49 (2H, s), 4,42-4,45 (1H, m), 6,47-6,77 (2H, m), 7,81-7,83 (1H, d, J= 9,2 Hz), 9,08 (1H, s a); masa (m/z): 360,3 (M + H) ⁺ .
11.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,64-1,74 (5H, m), 1,85-1,86 (2H, m), 1,87-1,90 (3H, m), 2,06-2,22 (4H, m), 2,22-2,27 (5H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 2,72-2,77 (5H, m), 3,31 (2H, s), 4,25-4,29 (1H, m), 6,75-6,77 (2H, m), 7,79-7,81 (1H, d, J= 8,0 Hz), 9,05 (1H, s a); masa (m/z): 372 (M + H) ⁺ .
12.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 0,86-0,9 (2H, m), 1,54-1,72 (8H, m), 1,85-1,87 (4H, m), 2,0-2,03 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,24-2,26 (2H, m), 2,35-2,65 (6H, m), 2,78-2,80 (2H, m), 3,10 (2H, s), 4,12-4,28 (1H, m), 6,76-6,78 (2H, m), 7,9-7,92 (1H, d, J= 8,8 Hz), 9,23 (1H, s a); masa (m/z): 400 (M + H) ⁺ .
13.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 0,86-0,9 (2H, m), 1,49-1,50 (2H, m), 1,61-2,01 (12H, m), 2,15-2,17 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,55-2,57 (6H, m), 2,67-2,77 (1H, m), 3,10 (2H, s), 4,10-4,28 (1H, m), 6,75-6,78 (2H, m), 7,89-7,91 (1H, d, J= 8,8 Hz), 9,23 (1H, s a); masa (m/z): 386 (M + H) ⁺ .
14.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]- <i>N</i> -metil-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,67-1,74 (3H, m), 2,02-2,05 (7H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,38-2,4 (3H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 2,90 (2H, s), 3,22 (3H, s), 3,68-3,70 (4H, m), 4,30-4,34 (1H, m), 6,90-6,92 (2H, d, J= 8 Hz), 7,08-7,10 (2H, m); masa (m/z): 388 (M + H) ⁺ .
15.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(R-2-metilpirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,13-1,15 (3H, d, J= 6,0 Hz), 1,42-1,46 (2H, m), 1,54-1,57 (4H, m), 1,69-1,69 (2H, m), 1,78-1,86 (6H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,31-2,34 (2H, m), 2,39-2,44 (1H, m), 2,52-2,67 (2H, m), 2,7-2,79 (2H, m), 3,06-3,1 (1H, d, J= 16,9 Hz), 3,21-3,25 (1H, m), 3,45-3,49 (1H, d, J= 16,9 Hz), 4,23-4,27 (1H, m), 6,76-6,88 (2H, m), 7,84-6,86 (1H, d, J= 8,5 Hz), 9,21 (1H, s a); masa (m/z): 400 (M + H) ⁺ .
16.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(R-2-metilpirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,13-1,14 (4H, d, J= 6,0 Hz), 1,67-1,82 (6H, m), 1,89-2,06 (10H, m), 2,1-2,15 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,43-2,63 (2H, m), 3,06-3,1 (1H, d, J= 16,9 Hz), 3,20-3,23 (1H, m), 3,44-3,49 (1H, d, J= 16,9 Hz), 4,22-4,27 (1H, m), 6,75-6,78 (2H, m), 7,83-6,86 (1H, d, J= 8,7 Hz), 9,21 (1H, s a); masa (m/z): 386 (M + H) ⁺ .
17.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,65-1,78 (2H, m), 1,91-1,94 (2H, m), 2,08-2,17 (6H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,62-2,64 (4H, t), 2,70-2,72 (2H, m), 2,92-2,96 (1H, m), 3,14 (2H, s), 3,77-3,85 (4H, t), 3,88 (3H, s), 4,3-4,39 (1H, m), 6,46-6,49 (2H, m), 8,20-8,22 (1H, d, J= 9,2 Hz), 9,54 (1H, s a); masa (m/z): 404 (M + H) ⁺ .
18.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,6-1,73 (9H, m), 2,02-2,06 (6H, m), 2,17-2,19 (2H, m), 2,42-2,46 (2H, m), 2,58-2,61 (2H, m), 2,74-2,77 (1H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 3,14 (2H, s), 3,79 (1H, m), 4,30-4,33 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, dd, J= 12,0, 2,4 Hz), 7,14-7,15 (1H, d, J= 2,8 Hz), 8,22-8,23 (1H, d, J= 12 Hz), 9,74 (1H, s a); masa (m/z): 456 (M + H) ⁺ .
19.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-1-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,66-1,76 (4H, m), 1,87-1,97 (4H, m), 2,03-2,05 (6H, m), 2,38-2,43 (4H, m), 2,64-2,65 (2H, m), 2,86-2,95 (4H, m), 3,11 (2H, s), 3,77-3,80 (1H, m), 4,30-4,33 (1H, m), 6,86-6,89 (2H, dd), 7,44-7,46 (2H, dd), 9,04 (1H, s a); masa (m/z): 388 (M + H) ⁺ .
20.	Diclorhidrato de <i>N</i> -[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,53-1,55 (2H, m), 1,73-1,79 (4H, m), 2,01-2,04 (5H, m), 2,09-2,21 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,20-3,37 (4H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 3,80-3,97 (4H, m), 4,23 (2H, m), 4,58-4,60 (1H, m), 6,85-6,94 (1H, m), 7,05-7,11 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 10,4 (1H, s a), 10,5 (1H, s a), 10,67 (1H, s a); masa (m/z): 406,2 (M + H) ⁺ .
21.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,65-1,72 (4H, m), 1,72-1,87 (8H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,69-2,75 (7H, m), 3,26 (2H, s), 4,25-4,27 (1H, m), 6,87-6,89 (2H, dd), 7,45-7,47 (2H, dd), 8,97 (1H, s a); masa (m/z): 358 (M + H) ⁺ .

22.	<i>N</i> -[4-(1-Isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,06-1,08 (6H, d, J= 6,48 Hz), 1,63 (2H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 2,01-2,02 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,61-2,64 (4H, t, J= 4,5 Hz), 3,13 (2H, s), 4,35 (1H, m), 3,77-3,79 (4H, t, J= 4,5 Hz), 4,26-4,27 (1H, m), 6,88-6,90 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,44-7,46 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,92 (1H, s a); masa (m/z): 362,3 (M + H) ⁺ .
23.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 0,76-0,78 (2H, m), 1,13 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,16-2,19 (2H, m), 3,33-3,39 (6H, m), 3,42-3,44 (3H, m), 3,76-3,77 (2H, m), 3,80-3,83 (2H, m), 4,18 (2H, m), 4,51 (1H, m), 6,97-6,05 (2H, dd), 7,52-7,56 (2H, dd), 8,92 (1H, s a); masa (m/z): 360,3 (M + H) ⁺ .
24.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(4-isopropil[1,4-diazepan-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,17-1,19 (6H, d, J= 6,54 Hz), 1,61-1,63 (3H, m), 1,90-1,98 (8H, m), 2,30-2,35 (2H, m), 2,49-2,55 (2H, m), 2,70-2,72 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 3,01-3,07 (4H, m), 3,15-3,19 (5H, m), 4,30-4,33 (1H, m), 6,88-6,99 (2H, dd, J= 8,9 Hz), 7,49-7,51 (2H, dd, J= 8,8 Hz), 8,95 (1H, s a); masa (m/z): 429,1 (M + H) ⁺ .
25.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(2-hidroximetilmorfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,68-1,72 (3H, m), 1,89-1,97 (3H, m), 2,13-2,19 (5H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,80-2,86 (3H, m), 3,07-3,10 (1H, m), 3,17-3,20 (3H, m), 3,69-3,72 (1H, m), 3,82-3,85 (2H, m), 3,99-4,01 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,48-4,51 (1H, m), 4,70 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, dd), 7,51-7,54 (2H, dd), 8,83 (1H, s a); masa (m/z): 404,5 (M + H) ⁺ .
26.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-1-iloxi)fenil]-3-(morfolin-4-il)propionamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,63-1,68 (3H, m), 1,83-1,87 (1H, m), 1,97-2,02 (3H, m), 2,13-2,16 (3H, m), 2,30-2,35 (3H, m), 2,78-2,89 (4H, m), 3,06-3,09 (3H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,58-3,61 (3H, m), 3,94-3,97 (2H, m), 4,67 (1H, m), 6,92-6,99 (2H, dd, J= 8,8 Hz), 7,49-7,51 (2H, dd, J= 8,8 Hz), 8,85 (1H, s a); masa (m/z): 388,2 (M + H) ⁺ .
27.	Diclorhidrato de <i>N</i> -[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,17-1,23 (2H, m), 1,31-1,32 (2H, m), 1,71-1,72 (9H, m), 1,74-1,77 (4H, m), 1,98-2,01 (2H, m), 3,01-3,06 (4H, m), 3,38-3,40 (4H, m), 4,06-4,07 (2H, m), 4,50-4,52 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 9,7 (1H, s a), 10,48 (1H, s a), 10,48 (1H, s a); masa (m/z): 386,5 (M + H) ⁺ .
28.	Diclorhidrato de <i>N</i> -[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,52-1,60 (3H, m), 1,71-1,75 (2H, m), 1,80-1,81 (3H, m), 1,98-2,00 (8H, m), 2,97-3,11 (6H, m), 3,58-3,60 (3H, m), 4,21 (2H, s), 4,49-4,54 (1H, m), 6,96-7,03 (2H, dd, J= 8,0 Hz), 7,52-7,52 (2H, dd, J= 8 Hz), 8,86 (1H, s a), 10,31 (1H, s a), 10,77 (1H, s a), 10,99 (1H, s a); masa (m/z): 372,1 (M + H) ⁺ .
29.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,68-1,73 (2H, m), 1,77-1,90 (4H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 2,15-2,19 (4H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,01-3,03 (2H, m), 3,04-3,06 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 3,57-3,70 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,48-4,50 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, dd, J= 12,0 Hz), 7,51-7,54 (2H, dd, J= 12,0 Hz), 8,93 (1H, s a); masa (m/z): 372,4 (M + H) ⁺ .
30.	Diclorhidrato de <i>N</i> -[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,68-1,73 (3H, m), 1,88-1,90 (3H, m), 2,02-2,03 (5H, m), 2,39-2,40 (2H, m), 2,91-2,99 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 3,15-3,38 (2H, m), 3,55-3,58 (2H, m), 3,74-3,85 (2H, m), 4,23 (2H, s), 4,70-4,71 (1H, m), 7,31-7,33 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 9,51 (1H, s a), 10,29 (1H, s a), 10,36 (1H, s a), 11,35 (1H, s a); masa (m/z): 426,1 (M + H) ⁺ .
31.	<i>N</i> -[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]- <i>N</i> -(2-morfolin-4-ilet)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,66-1,75 (7H, m), 1,87-1,88 (2H, m), 2,05-2,09 (6H, m), 2,43-2,48 (7H, m), 2,67 (2H, s a), 3,65-3,67 (4H, t, J= 4,4 Hz), 3,78-3,81 (2H, t), 4,4 (1H, m), 6,89-6,91 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,10-7,13 (2H, d, J= 8,7 Hz); masa (m/z): 402,4 (M + H) ⁺ .
32.	[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-ilet)amina	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,64-1,72 (2H, m), 1,77-1,93 (6H, m), 2,02-2,05 (2H, m), 2,07-2,08 (2H, m), 2,47-2,5 (4H, m), 2,61-2,63 (4H, m), 2,70-2,74 (1H, m), 3,11-3,13 (2H, t), 3,71-3,73 (4H, t), 4,10 (1H, m), 6,57-6,60 (2H, d, J= 8,7 Hz), 6,79-6,82 (2H, d, J= 8,7 Hz); masa (m/z): 360,4 (M + H) ⁺ .

33.	L-(+)-tartrato de N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(R-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,81-1,91 (5H, m), 2,05-2,16 (5H, m), 2,30-2,35 (4H, m), 2,72-2,74 (1H, m), 3,05-3,17 (4H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 3,62-3,71 (3H, m), 3,83-3,87 (1H, m), 4,40 (2H, s), 4,63-4,66 (1H, m), 6,97-6,99 (2H, dd, J= 8,2, 2,04 Hz), 7,51-7,53 (2H, dd, J= 8,2, 2,00 Hz); masa (m/z): 388,3 (M + H) ⁺ .
34.	N-[2-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-4-iloxi]piridin-5-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,66-1,73 (6H, m), 1,89 (2H, m), 1,97-2,18 (6H, m), 2,42-2,48 (6H, m), 2,76 (2H, s a), 2,98-3,03 (2H, m), 3,60-3,66 (4H, m), 3,77-3,80 (2H, t), 4,55 (1H, m), 6,74-6,76 (1H, d, J= 8,6 Hz), 7,46-7,48 (1H, dd, J= 8,6, 2,6 Hz), 8,01-8,02 (1H, d, J= 2,4 Hz); masa (m/z): 403,3 (M + H) ⁺ .
35.	N-[2-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,63-1,66 (8H, m), 1,81-1,83 (3H, m), 2,03-2,06 (6H, m), 2,18-2,13 (4H, m), 2,54-2,55 (4H, m), 3,08 (2H, s), 5,03 (1H, m), 6,70-6,72 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,92-7,95 (1H, dd, J= 8,8, 2,6 Hz), 8,18-8,19 (1H, d, J= 2,6 Hz), 9,15 (1H, s a); masa (m/z): 373,3 (M + H) ⁺ .
36.	N-[2-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-2-(morfolin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,51-1,95 (12H, m), 2,43-2,65 (7H, m), 3,06 (2H, s), 3,60-3,79 (4H, m), 5,22 (1H, m), 6,70-6,73 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,98-8,00 (1H, dd, J= 8,5 Hz, 2,4 Hz), 8,16-8,18 (1H, d, J= 2,4 Hz), 8,97 (1H, s a); masa (m/z): 375,4 (M + H) ⁺ .
37.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,63-1,76 (7H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 2,05-2,09 (6H, m), 2,43-2,48 (7H, m), 2,67 (2H, s a), 3,65-3,67 (4H, t, J= 4,4 Hz), 3,78-3,81 (2H, t), 4,4 (1H, m), 6,89-6,91 (2H, m), 7,10-7,8 (1H, m); masa (m/z): 420,4 (M + H) ⁺ .
38.	L-(+)-tartrato de N-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 0,81-0,85 (4H, m), 1,83 (3H, s), 1,90-2,02 (2H, m), 2,10-2,2 (2H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,66-2,69 (6H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 3,70-3,73 (4H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 7,07-7,09 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,26-7,28 (2H, d, J= 8,7 Hz); masa (m/z): 388,4 (M + H) ⁺ .
39.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(1-acetilpiperazin-4-il)acetamida	RMN- ¹ H (δ ppm): 1,69-1,74 (3H, m), 1,76-1,80 (3H, m), 2,01-2,10 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,59-2,64 (8H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 3,17 (2H, s), 3,53-3,56 (2H, m), 3,6-3,65 (2H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 6,88-6,9 (2H, d, J= 8,88 Hz), 7,44-7,46 (2H, d, J= 8,84 Hz), 8,8 (1H, s a); masa (m/z): 415,2 (M + H) ⁺ .

Ejemplos 40-51:

El especialista en la materia puede preparar los compuestos de los ejemplos 40-51 siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

40.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida
41.	N-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(R-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida
42.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencil]-2-(morfolin-4-il)acetamida
43.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorobencil]-2-(morfolin-4-il)acetamida
44.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamida
45.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)acetamida
46.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida
47.	N-[2-Cloro-4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida
48.	N-[2-Cloro-4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida
49.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)acetamida
50.	2-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona
51.	N-[4-(1-Ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-N-(2-morfolin-4-ilet)acetamida

Ensayos biológicos**Ejemplo 52: Ensayos de unión y funcionales para receptor H₃ de histamina humano o de rata**

Los compuestos pueden evaluarse según los siguientes procedimientos.

5 **Materiales y procedimiento:**

Fuente de receptor: Corteza frontal de cerebro de rata o ADNc humano recombinante expresado en células CHO

Radioligando: [³H] R- α -metilhistamina

Concentración final de ligando - [3,0 nM)

Determinante no específico: R- α -metilhistamina (100 μ M)

10 **Compuesto de referencia: R- α -metilhistamina**

Control positivo: R- α -metilhistamina

Condiciones de incubación:

15 Se incubaron concentraciones crecientes de compuestos de ensayo o patrones con receptores de membrana y radioligando en MgCl₂ 5 mM y TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se terminó la reacción mediante filtración a vacío rápido en filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control para valorar cualquier interacción del compuesto o compuestos de ensayo con el sitio de unión a receptor humano o de rata clonado.

Número de ejemplo	K _i (nM)
1	8,7
2	6,4
3	14,9
7	14,8
10	8,4
11	1,9
12	7,5
13	3,3
14	4,9
15	4
16	2,4
19	6,4
21	1,1
22	8,3
24	1,0
25	4,05
26	6,7
27	4,1
28	3,8

Número de ejemplo	K _i (nM)
29	1,6
37	9,73
38	6,6
39	5,39

Referencia bibliográfica: Ficha técnica de Millipore

Ejemplo 53: Estudio farmacocinético en roedor

Se usaron ratas Wistar macho (230-280 g) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animal experimental. Se albergaron tres animales en cada jaula. Se sometieron los animales a ayuno durante una noche y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se dosificó a tres ratas la nueva entidad química (NEQ) por vía oral (3 o 10 mg/kg) y por vía intravenosa (1 o 5 mg/kg) el día 0 y el día 2.

En cada punto temporal, se recogió sangre por la vena yugular. Se almacenó la sangre a 2-8 °C hasta el análisis. Se determinaron las concentraciones del compuesto NEQ en la sangre usando el procedimiento de CL-EM/EM. Puntos temporales programados: predosis, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación (n= 3). Se cuantificaron los compuestos NEQ en la sangre mediante un procedimiento de CL-EM/EM parcialmente validado usando la técnica de precipitación con acetonitrilo. Se cuantificaron los compuestos NEQ en el intervalo de calibración de 1-2000 ng/ml en la sangre. Se analizaron las muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad extendidas por el lote.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos mediante el modelo no compartimentado usando el software WinNonlin versión 5.0.1.

Número de ejemplo	Cepa/género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	AUC _t (ng·h/ml)	T _{1/2} (h)	Biodisponibilidad (%)
1	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa			263 ± 21	1,45 ± 0,24	79 ± 11
		3	Agua	Oral	349 ± 35	0,42 ± 0,14	626 ± 118	1,53 ± 0,41	
3	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa			173 ± 60	0,56 ± 0,19	35 ± 5
		3	Agua	Oral	129 ± 34	0,42 ± 0,14	174 ± 43	1,46 ± 0,75	
11	Wistar/macho	5	Agua	Intravenosa			3345 ± 656	26,31 ± 5,17	20 ± 9
		10	Agua	Oral	122 ± 55	4,0 ± 1,76	1349 ± 569	10,75 ± 1,92	
19	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa			347 ± 44	17,00 ± 4,50	81 ± 12
		3	Agua	Oral	67 ± 11	2,67 ± 1,15	838 ± 96	12,83 ± 2,48	
22	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa			340 ± 60	2,04 ± 0,45	85 ± 12
		3	Agua	Oral	376 ± 27	0,42 ± 0,14	850 ± 61	2,47 ± 0,26	

23	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa			338 ± 29	1,13 ± 0,02	55 ± 10
		3	Agua	Oral	389 ± 29	0,50 ± 0,00	556 ± 111	1,23 ± 0,53	
37	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa			68 ± 2	3,30 ± 0,42	32 ± 8
		3	Agua	Oral	27 ± 11	0,50 ± 0,00	64 ± 16	3,59 ± 0,43	

Ejemplo 54: Estudio de penetración en cerebro de roedor

Se usaron como animales experimentales ratas Wistar macho (230-280 g) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Se albergaron tres animales en cada jaula. Se procuró a los animales agua y comida a voluntad a lo largo del experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

Se disolvió la nueva entidad química (NEQ) en vehículo adecuado y se administró por vía oral (3 o 10 mg/kg). Aproximadamente a $T_{\text{máx}}$ (concretamente a las 0,5 h, 1,0 h y 2,0 h), se sacrificaron los animales. Se recogieron sangre y tejido cerebral y se homogeneizó el cerebro, procurando un 20 % p/v. Se almacenó la sangre a 2-8 °C y se congeló el homogeneizado de cerebro a -20 °C hasta el análisis. Se cuantificaron las concentraciones de NEQ en sangre y cerebro usando el procedimiento de CL-EM/EM.

Se cuantificó el NEQ en sangre y homogeneizado de cerebro mediante el procedimiento de CL-EM/EM parcialmente validado usando la técnica de precipitación con acetonitrilo. Se cuantificaron los compuestos NEQ en el intervalo de calibración de 1-500 ng/ml en sangre y homogeneizado de cerebro. Se analizaron las muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad extendidas por el lote. Se calcularon las extensiones del cociente de cerebro-sangre ($C_{\text{cerebro}}/C_{\text{sangre}}$).

Número de ejemplo	Cepa/género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía administración	Cociente de penetración en cerebro ($C_{\text{cerebro}}/C_{\text{sangre}}$)
1	Wistar/macho	3	Agua	Oral	0,93 ± 0,05
3	Wistar/macho	3	Agua	Oral	2,07 ± 0,07
37	Wistar/macho	3	Agua	Oral	1,24 ± 0,18

Ejemplo 55: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Se estimaron las propiedades potenciadoras de la cognición de los compuestos de esta invención usando este modelo.

Se usaron como animales experimentales ratas Wistar macho (230-280 g) obtenidas del N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Se albergaron cuatro animales en cada jaula. Se sometieron los animales a una carencia de alimento de un 20 % desde un día antes, se les dio agua a voluntad a lo largo del experimento y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se habituaron también las ratas a los dominios individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

Un grupo de 12 ratas recibió vehículo (1 ml/kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibió compuesto de fórmula (I) por vía oral o i.p. 1 hora antes del ensayo de familiarización (T1) y de elección (T2)

Se llevó a cabo el experimento en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm hecho de resina acrílica. En la fase de familiarización (T1), se dispusieron las ratas individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, disponiéndose dos objetos idénticos (botellas de plástico de 12,5 cm de altura x 5,5 cm de diámetro) cubiertos por cinta de enmascarar amarilla sola (a1 y a2) en dos esquinas adyacentes a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas del ensayo (T1) de prueba de memoria a largo plazo, se dispusieron las mismas ratas en el mismo dominio en que se dispusieron en el ensayo T1. En la fase de elección (T2), se dejaron a las ratas explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto novedoso (b) (botella de vidrio de color ámbar de 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante el ensayo T1 y T2, se registraron las exploraciones de cada objeto (definidas como olisqueo, lamida, masticación o movimiento de las vibras dirigiendo la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) separadamente con

un cronómetro. Sentarse en un objeto no se consideró como actividad exploratoria, sin embargo se observó raramente.

T1 es el tiempo total gastado explorando los objetos familiares ($a_1 + a_2$).

T2 es el tiempo total gastado explorando el objeto familiar y el objeto novedoso ($a_3 + b$).

- 5 Se efectuó la prueba de reconocimiento de objetos como se describe en Eonaceur, A., Delacour, J., 1988, "A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data", *Behav. Brain Res.*, 31, 47-59.

Número de ejemplo	Dosis mg/kg, oral	Tiempo de exploración medio $\pm$ EEM (s)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1	0,3 mg/kg	5,56 $\pm$ 0,81	15,36 $\pm$ 1,74	Activo
3	3 mg/kg	6,77 $\pm$ 0,44	12,49 $\pm$ 1,59	Activo
22	1 mg/kg	7,12 $\pm$ 1,51	16,50 $\pm$ 2,37	Activo
37	3 mg/kg	5,53 $\pm$ 1,67	14,18 $\pm$ 2,04	Activo

Ejemplo 56: Laberinto de agua de Morris

- 10 Se estimaron las propiedades potenciadoras de la cognición de los compuestos de esta invención usando este modelo.

El aparato de laberinto de agua consistía en una piscina circular (1,8 m de diámetro, 0,6 m de alto) construida con Perspex negro (TSE Systems, Alemania) llenada de agua (24 ± 2 °C) y colocada bajo una cámara de vídeo de ángulo amplio para seguir al animal. Se dispuso una plataforma de Perspex de 10 cm² que se encuentra 1 cm por debajo de la superficie del agua en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permanecieron constantes para todas las ratas. El Perspex negro usado en la construcción del laberinto y la plataforma no ofrecía pistas dentro del laberinto para guiar el comportamiento de escape. En contraposición, la sala de entrenamiento ofrecía varias claras pistas visuales fuera del laberinto para ayudar a la formación del mapa espacial necesario para el aprendizaje de escape. Se empleó un sistema de seguimiento automatizado [Videomot 2 (5.51), TSE Systems, Alemania]. Este programa analiza imágenes de vídeo adquiridas a través de una cámara digital y una tarjeta de captura de imágenes que determinaban la longitud de recorrido, velocidad de nado y el número de entradas y duración del tiempo de nado gastado en cada cuadrante del laberinto de agua.

Número de ejemplo	Reversión de la amnesia inducida por escopolamina
1	≤ 1 mg/kg oral

Ejemplo 57: Inhibición de la ingesta de alimento

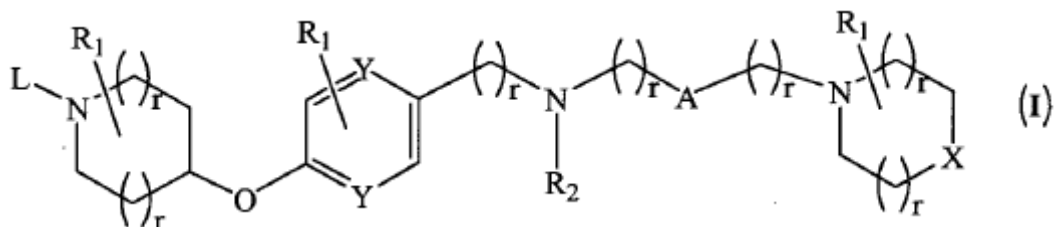
Se estimaron las propiedades antiobesidad de los compuestos de esta invención usando este modelo.

- 25 El experimento consistía en 6 días. Se adaptaron las ratas al patrón de 18 horas de ayuno y 6 horas de alimentación. Se albergaron los animales en un grupo de tres en las jaulas proporcionadas con rejillas de ayuno y se sometieron a ayuno durante 18 horas. Después de 18 horas de ayuno, se separaron las ratas y se dispusieron individualmente en la jaula. Se proporcionó una cantidad pesada de alimento a las ratas durante 6 horas y se midió la ingesta de alimento a 1 hora, 2 horas, 4 horas y 6 horas.
- 30 Se reagruparon de nuevo las ratas y se sometieron a ayuno durante 18 horas. Se siguió el procedimiento anterior durante 5 días. Se calculó la ingesta de alimento acumulada media por las ratas en los últimos 3 días. Se aleatorizaron los animales basándose en su ingesta de alimento los tres días anteriores. El día del experimento, se trataron las ratas por vía oral con compuesto de ensayo o vehículo. Después de 60 minutos, se proporcionó alimento a las ratas y se midió la ingesta de alimento a 1 hora, 2 horas, 4 horas y 6 horas. Se comparó la ingesta de alimento de las ratas con compuesto de ensayo con el grupo tratado con vehículo usando la prueba de t de Student desapareada.
- 35

Número de ejemplo	Inhibición de la ingesta de alimento
13	30 mg/kg oral
16	≥ 30 mg/kg oral
21	≥ 30 mg/kg oral
22	60 mg/kg oral

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



- 5 en la que

en cada aparición, R_1 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, ciano o $-C(O)-NH_2$;



L es alquilo o

X es C, O o $N-R_2$;

- 10 Y es C o N;

A es $-C(O)-$ o $-CH_2-$;

R_2 es hidrógeno, alquilo, $-C(O)-$ alquilo o $-S(O)_2-$ alquilo;

"r" es un entero en el intervalo de 0 a 1;

"p" es un entero en el intervalo de 0 a 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 representa hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo o alquilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

Diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

clorhidrato de 2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona;

- 20 diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencil]morfolin-4-ilamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-3-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;

- 25 *N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;

- 30 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-*N*-metil-2-(morfolin-4-il)acetamida;

- N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(*R*-2-metilpirrolidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(*R*-2-metilpirrolidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;
5 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
10 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(4-isopropil[1,4]diazepan-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(2-hidroximetilmorfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-3-(morfolin-4-il)propionamida;
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
15 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-trifluorometilfenil]-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-*N*-(2-morfolin-4-ilet)acetamida;
[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-(2-morfolin-4-ilet)amina;
L(+)-tartrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(*R*-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida;
20 *N*-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-*N*-(2-(morfolin-4-il)etil)acetamida;
N-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
N-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)piridin-5-il]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-*N*-(2-(morfolin-4-il)etil)acetamida;
L(+)-tartrato de *N*-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-*N*-(2-(morfolin-4-il)etil)acetamida;
25 diclorhidrato de *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(1-acetilpiperazin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(*R*-2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)bencil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorobencil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
30 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(3-hidroxiazetidin-2-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(3-metoxiazetidin-1-il)acetamida;
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-2-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)acetamida;
N-[2-cloro-4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida;
N-[2-cloro-4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(piperidin-1-il)acetamida;
35 *N*-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)acetamida;
2-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenilamino]-1-(morfolin-4-il)etanona; y

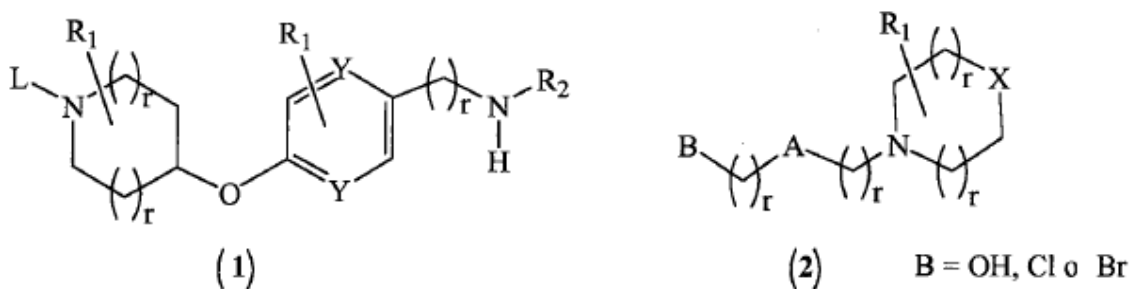
N-[4-(1-ciclobutilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)acetamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de afecciones clínicas mediadas por el receptor H_3 , tales como trastornos cognitivos, demencia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, apnea del sueño, obesidad, trastornos alimentarios y dolor.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

10 (a) acoplar el compuesto de fórmula (1) con el compuesto de fórmula (2)

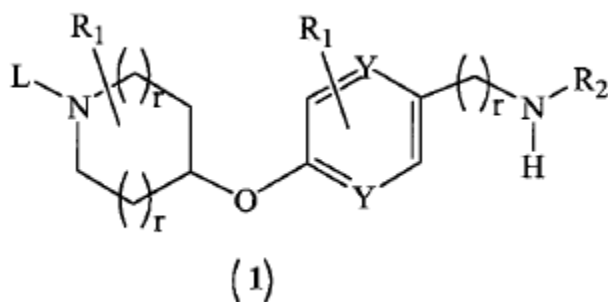


para formar un compuesto de fórmula (I) en la que todas las sustituciones son como se definen en la reivindicación 1,

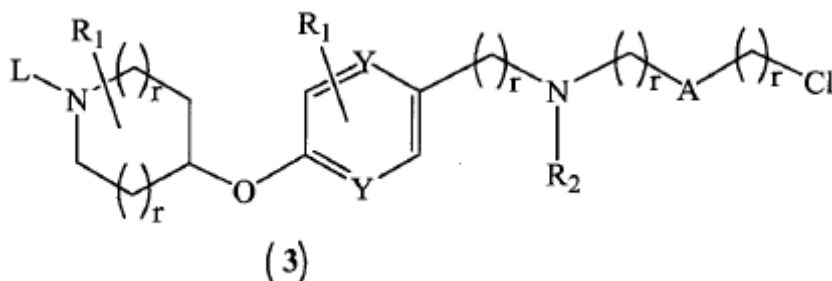
(b) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

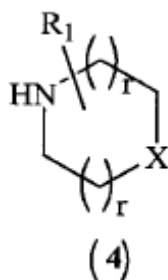
(a) convertir el compuesto amina de fórmula (1)



en el compuesto de fórmula (3),



20 (b) acoplar el compuesto de fórmula (3) con el compuesto de fórmula (4),

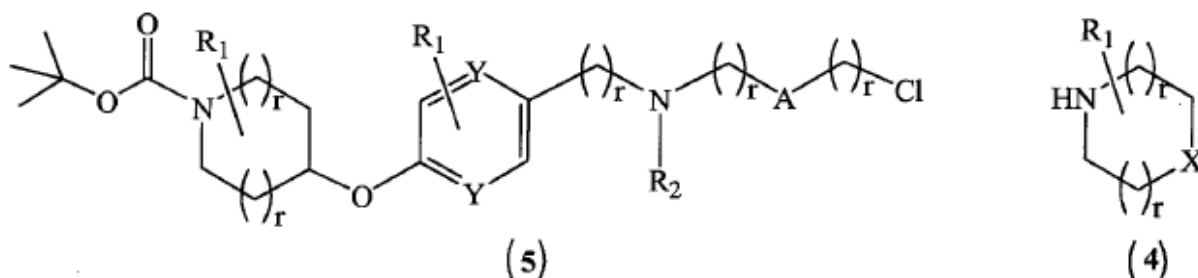


para formar un compuesto de fórmula (I) en la que todas las sustituciones son como se definen en la reivindicación 1,

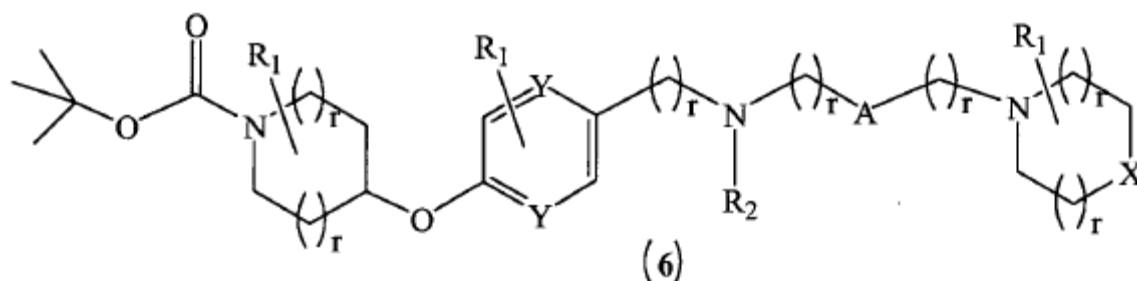
(c) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplamiento del compuesto de fórmula (5) con el compuesto de fórmula (4)



para formar un compuesto de fórmula (6),



10 (b) conversión del compuesto de fórmula (6) para formar el compuesto de fórmula (I), en la que todas las sustituciones son como se definen en la reivindicación 1,

(c) conversión opcional del compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como medicamento.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de
15 afecciones clínicas tales como trastornos cognitivos, demencia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, apnea del sueño, obesidad, trastornos de alimentación y dolor.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por el receptor H₃.