



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 844**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04709611 .0**

86 Fecha de presentación : **10.02.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1594840**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Derivados de piperidina-bencenosulfonamida.**

30 Prioridad: **17.02.2003 EP 03003526**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4002 Basel, CH

72 Inventor/es: **Alberati-Giani, Daniela;**
Ceccarelli, Simona, Maria;
Pinard, Emmanuel y
Stalder, Henri

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

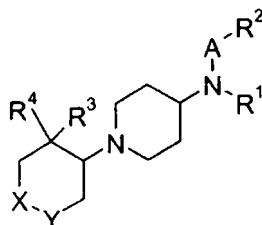
ES 2 271 844 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina-bencenosulfonamida.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en la que

R^1 es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -arilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, $-OCF_3$, halógeno, $-NR'R''$ y trifluorometilo, o es heteroarilo;

R^2 es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -arilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, $-NR'R''$ e hidroxilo, o por un grupo heteroarilo, o es heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y halógeno;

R^3 es heteroarilo o es arilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior;

R^4 es hidrógeno o hidroxilo;

A es $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$;

X, Y con independencia entre sí son $-CH_2-$ o $-O-$, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente $-O-$;

$R'R''$ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o $-C(O)$ -alquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención incluye además todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes.

La presente invención se refiere a compuestos de general fórmula I, a una composición farmacéutica que los contiene y a su utilización en uso para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador 1 de glicina (GlyT-1) y que tienen buena selectividad con respecto a inhibidores del transportador 2 de glicina (GlyT-2).

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, tales como afecto aplanado, atención dispersa y retracción social y desequilibrios cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron*, 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación ha estudiado la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha desembocado en intervenciones terapéuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(1), 75-98, 2000).

Este enfoque farmacológico estudia de forma insuficiente los síntomas negativos y cognitivos, que son los mejores elementos de predicción de los resultados funcionales (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* 174 (supl. 28), 44-51, 1999).

A mediados de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia, basado en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato por compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina) que son antagonistas no competitivos de NMDA. De modo interesante se ha observado en voluntarios sometidos a ensayos sanitarios, que la acción psicomimética inducida por la PCP implica síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, por lo que se parece mucho a la esquizofrenia que sufren los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* 45, 668-679, 1999). Por otro lado, los ratones transgénicos, que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1, presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando el modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell*, 98, 427-236, 1999).

La neurotransmisión de glutamato, en particular la actividad del receptor de NMDA, desempeña un papel crítico en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que parece que los receptores NMDA están al servicio de un cambio gradual para pasar el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Wiley, N.Y., Bliss, T.V. y Collingridge, G.L.: *Nature* 361, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior de aprendizaje y de memoria (Tang, J.P. y col., *Natur* 401, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si en la patofisiología de la esquizofrenia interviene un déficit de glutamato, es previsible que el aumento de la transmisión de glutamato, en especial a través de la activación del receptor de NMDA, se traduzca en efectos antipsicóticos y a la vez de mejora cognitiva.

Se sabe que la glicina es un aminoácido que tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como aminoácido inhibitorio, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina, e influye además en la actividad excitante, actuando como un co-agonista fundamental del glutamato con respecto a la función del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). Los terminales sinápticos liberan el glutamato en forma dependiente de la actividad, mientras que aparentemente la glicina está presente en un nivel más constante y parece que modula/controla al receptor cuando da respuesta al glutamato.

Una de las maneras más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas de los neurotransmisores consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, los transportadores de neurotransmisores pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., *Trends in Pharm. Sci.* 23(8), 367-373, 2002).

Los transportadores de glicina, que pertenecen al grupo de transportadores neurotransmisores del sodio y del cloruro, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una concentración baja de glicina extracelular por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y dando entorno a finos procesos gliales.

Se han clonados dos genes transportadores de glicina distintos (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que dan lugar a dos transportadores con una homología de ~50% en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que resultan de cortes y empalmes alternados y de uso alternado de promotor (1a, 1b, 1c y 1d). En el cerebro de roedores se han encontrado solamente dos de dichas isoformas (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. En el cerebro de roedores se han identificado dos isoformas de GlyT-2 (2a y 2b). Se sabe que el GlyT-1 se aloja en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se halla no solo en las zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también fuera de estas zonas, donde se cree que interviene en la modulación de la función de los receptores de NMDA (Lopez-Corcuera B. y col., *Mol. Mem. Biol.* 18, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para aumentar la actividad del receptor de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos de NMDA por inhibición del transportador de GlyT-1 (Bergereon R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 15730-15734, 1998).

Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayor parte de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D. J., *Exp. Opin. Ther. Patents* 11 (4), 563-572, 2001), trastornos psicóticos del ánimo, por ejemplo trastornos depresivos graves, trastornos del ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo trastorno maniaco-depresivo grave asociado con trastornos bipolares y trastornos de ánimo, asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., *Prog. Neurobiol.* 67, 173-202, 2002), trastornos autistas (Carlsson, M.L., *J. Neural Trans.* 105, 525-535, 1998), trastornos cognitivos, por ejemplo demencias, incluida la demencia derivada de la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en un mamífero, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4), 563-572, 2001).

Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 puede conducir a agentes que traten la psicosis, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que intervienen desequilibrios de procesos cognitivos, por ejemplo trastornos con déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I de por sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de receptores de NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, dicha fabricación, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de compuestos de la fórmula I para controlar o prevenir enfermedades del tipo psicosis, disfunciones de memoria y de aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otros trastornos que implican desequilibrios de los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos de déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el desequilibrio cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 271 844 T3

En el contexto de la presente invención, el término “alquilo inferior” significa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, provisto de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Son grupos alquilo inferior preferidos los que tienen 1-4 átomos de carbono.

5 El término “halógeno” significa cloro, yodo, flúor o bromo.

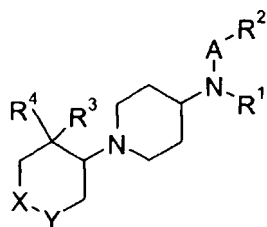
El término “alcoxi inferior” significa un grupo, en el que los restos alquilo tienen los significados definidos anteriormente, y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

10 El término “arilo” significa un resto aromático cíclico monovalente, que contiene uno o varios anillos fusionados, de los que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo o naftilo.

15 El término “heteroarilo” significa un resto aromático heterocíclico, monovalente, de 5 ó 6 eslabones, en el que los heteroátomos se eligen entre N, O y S, por ejemplo los grupos tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, piperidinilo, furanilo, pirrolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirazinilo, benzo[1.3]dioxolilo, benzo{b}tiofenilo o benzotriazolilo.

20 El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” abarca las sales de ácido inorgánicos y orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera.

Son preferidos los compuestos de la fórmula



25

30

35

en la que

R¹ es alquilo inferior, bencilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluorometilo;

40

R² es alquilo inferior, bencilo, tiofenilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo, nitro, amino, hidroxilo y -NHC(O)-alquilo inferior;

R³ es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior;

45

R⁴ es hidrógeno o hidroxilo;

A es -S(O)₂- o -C(O)-;

X, Y con independencia entre sí son -CH₂- o -O-, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente -O-;

50

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos especialmente preferidos de la presente solicitud los de la fórmula I, en la que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -S(O)₂-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

55

(+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

(+/-)-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

60

(+/-)-4-metoxi-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

65

(+/-)-4-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida o

(+)-4-metoxi-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida.

ES 2 271 844 T3

Son también preferidos los compuestos, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -C(O)-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

(+/-)-3-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-*p*-tolil-benzamida,

(+/-)-4-fluor-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-*p*-tolil-benzamida,

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometil-benzamida o

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida.

Otro grupo preferido es el formado por aquellos compuestos en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -C(O)-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida,

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida,

(+/-)-4-fluor-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-*p*-tolil-benzamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida o

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-N-*p*-tolil-benzamida.

Son también preferidos los compuestos, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -S(O)₂-, R³ es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por cloro, flúor o metilo y R⁴ es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-*o*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida o

(+/-)-N-[*trans*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida.

Son también preferidos los compuestos, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -S(O)₂-, R³ es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo y R⁴ es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida o

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida.

ES 2 271 844 T3

Son también preferidos los compuestos, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxilo, por ejemplo el compuesto siguiente:

5 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida.

Son también preferidos los compuestos, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxilo, por ejemplo el compuesto siguiente:

10 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida.

15 Son también preferidos los compuestos, en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^3 es heteroarilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior o los compuestos, en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^2 es heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y halógeno y R^4 es hidrógeno.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos que se describen a continuación, dicho proceso consiste en

20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



30

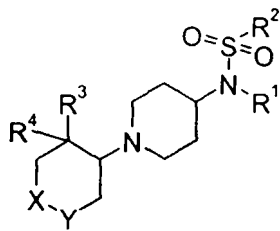
con un compuesto de la fórmula

35



en presencia de una base y/o un capturador de protones para obtener un compuesto de la fórmula

40

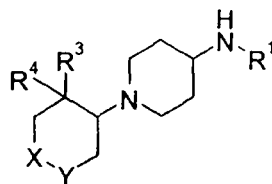


50

en la que X, Y, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

55



65

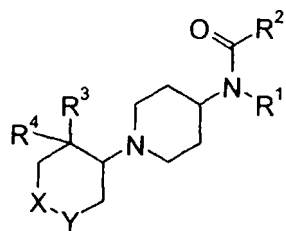
con un compuesto de la fórmula



ES 2 271 844 T3

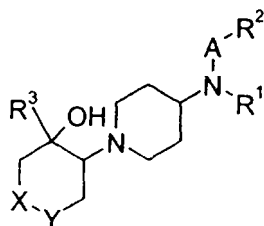
en presencia de una base y/o un capturador de protones para obtener un compuesto de la fórmula

5



para obtener un compuesto de la fórmula

5



10

en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y,

15

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de a) a d) del procedimiento y con los siguientes esquemas de 1 a 7.

20

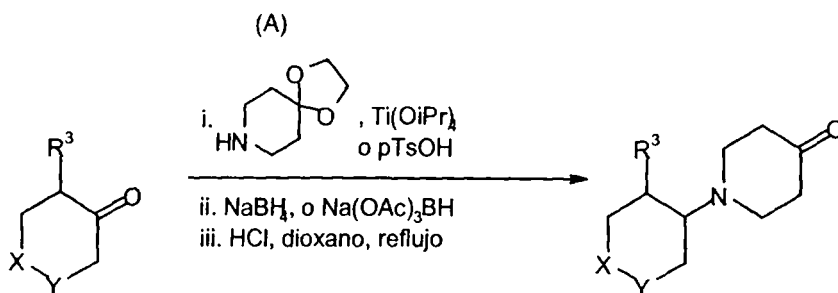
1. *Obtención de compuestos de la fórmula I en la que R⁴ es hidrógeno (esquema 1)*

Los compuestos de la invención pueden obtenerse por procesos similares a los ya conocidos de la técnica.

25

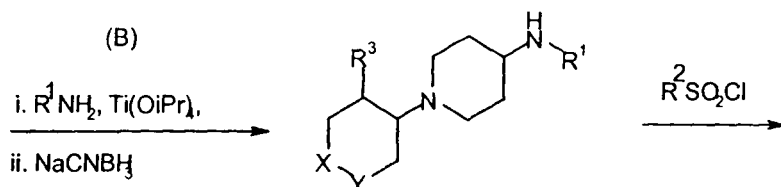
Esquema 1

30



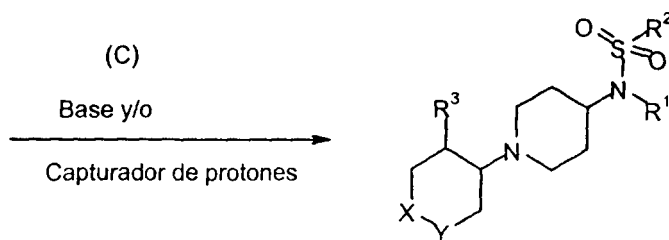
35

40



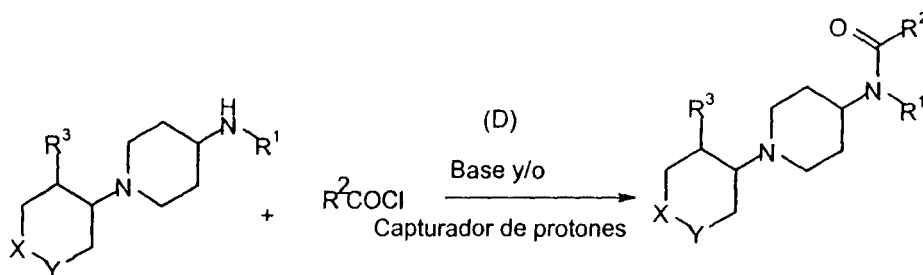
45

50



55

60



65

ES 2 271 844 T3

Los compuestos de la fórmula I, en los que R^4 es hidrógeno y A es un grupo $-S(O)_2-$, pueden obtenerse fácilmente por sulfonilación de las aminas secundarias correspondientes aplicando procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo tratar la amina con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base o un capturador de protones idóneo (esquema 1, etapa C). Las aminas idóneas incluyen la diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y otros. Los capturadores de protones incluyen por ejemplo al 1-metoxi-2-metil-1-trimetilsililoxi-propeno.

Los compuestos de la fórmula I, en los que R^4 es hidrógeno y A es un grupo $-C(O)-$, se obtienen fácilmente por acilación de las aminas secundarias correspondientes aplicando procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo tratar la amina con un cloruro de acilo en presencia de una base idónea o de un capturador de protones (esquema 1, etapa D). Las aminas idóneas incluyen la diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, etc. Los capturadores de protones incluyen por ejemplo al 1-metoxi-2-metil-1-trimetilsililoxi-propeno.

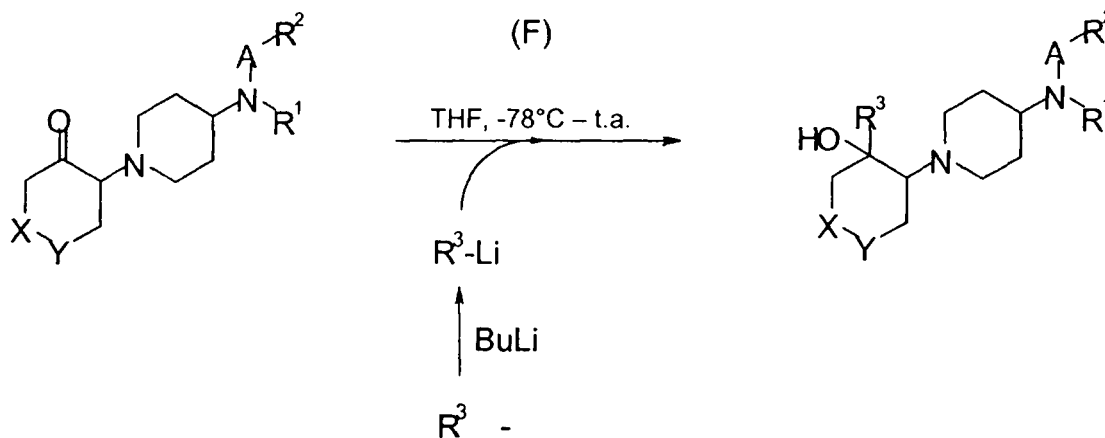
Las aminas secundarias, que son compuestos previos de síntesis, pueden obtenerse por aminación reductora de una cetona, por reacción de la amina con la piperidona correspondiente a 60°C en etanol y en presencia de una cantidad estequiométrica de tetraisopropóxido de titanio, seguida por la reacción con borhidruro sódico o cianoborhidruro sódico a temperatura ambiente (esquema 1, etapa B), o por reacción de la amina con la piperidona correspondiente en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético, y triacetoxiborhidruro sódico. Pueden utilizarse también otros procedimientos de aminación reductora ya conocidos de la técnica.

La cetona, que es compuesto previo de síntesis, puede obtenerse por aminación reductora de la cicloalcanona correspondiente con 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, seguida por la hidrólisis del acetal en condiciones ácidas, tal como se muestra en la etapa A del esquema 1. Se pueden aplicar tanto la aminación reductora promovida con titanio o catalizada con ácido. Solamente se obtiene la configuración *cis*. La desprotección del acetal se logra por ejemplo mediante el tratamiento con ácido clorhídrico concentrado en dioxano a la temperatura de reflujo de la mezcla.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse también por una de las vías mencionadas anteriormente, empleando étodos y técnicas de síntesis paralela en fase solución.

2. Obtención de compuestos de la fórmula I en la que R^4 es hidroxilo (esquemas 2-6)

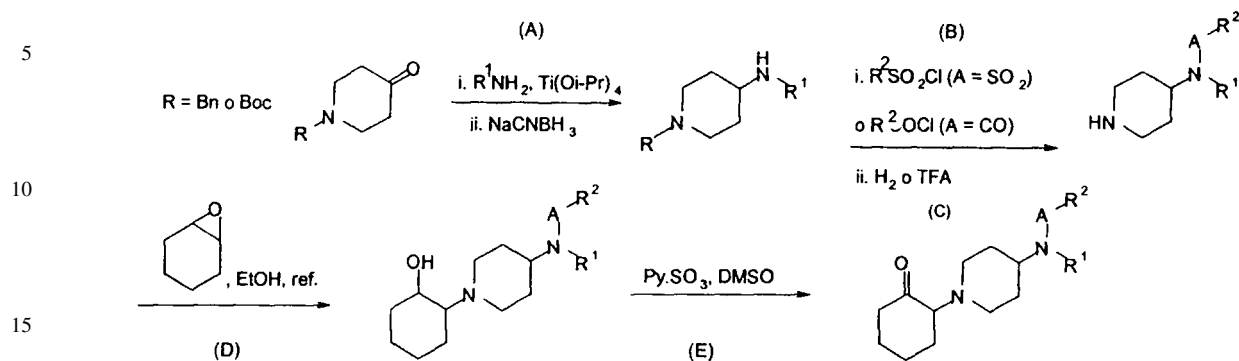
Esquema 2



Los compuestos de la fórmula I, en la que R^4 es un grupo hidroxilo y A es $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$, pueden obtenerse por reacción de N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas o N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilamidas a -78°C en THF con uno de los reactivos aril-litio $\text{R}^3\text{-Li}$, que sean productos comerciales o que puedan obtenerse a partir de los correspondientes haluros de arilo, con arreglo a procedimientos ya conocidos de la técnica (esquema 2, etapa F). Con este procedimiento se obtiene únicamente la configuración *cis*.

ES 2 271 844 T3

Esquema 3

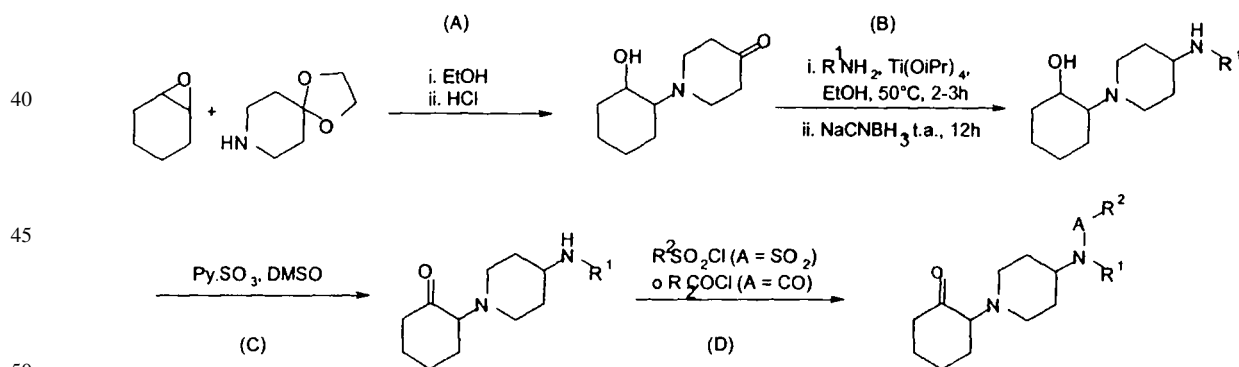


20 Las N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas, que son compuestos previos de síntesis, se obtienen por oxidación de las N-[1-(2-hidroxi-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas por uno de los muchos procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo con un complejo de piridina-trióxido de azufre en presencia de trietilamina y sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente. Se aplica el mismo procedimiento para la síntesis de las N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilamidas (esquema 3, etapa E).

25 El alcohol cíclico secundario, que es un compuesto previo de síntesis, puede obtenerse por reacción de una amina funcionalizada debidamente con un epóxido cíclico (esquema 3, etapa D), por ejemplo mezclando la amina y el epóxido en etanol a la temperatura de reflujo del disolvente.

30 Una amina funcionalizada debidamente puede obtenerse por reacción de N-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona o N-bencil-4-piperidona con una amina R^1NH_2 (esquema 3, etapa A), seguida por la sulfonylación o acilación, ya descrita anteriormente (esquema 3, etapa B). Después se elimina el grupo protector por hidrólisis ácida o por hidrogenación según procedimientos ya conocidos de la técnica (esquema 3, etapa C).

Esquema 4



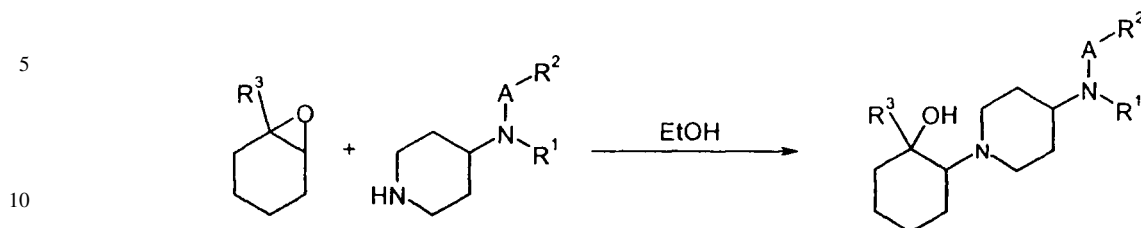
55 Como alternativa se puede aplicar una segunda vía de síntesis para obtener las N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas o N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilamidas, que se ilustra en el esquema 4. Se trata la 1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona con una amina R^1NH_2 en presencia de tetraisopropóxido de titanio y cianoborhidruro sódico (esquema 4, etapa B). Se oxida el 2-(4-arilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanol resultante con un complejo de piridina-trióxido de azufre para obtener la correspondiente 2-(4-arilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanona (esquema 4, etapa C). Esta se sulfonyla o se acila en el grupo amina secundaria, obteniéndose las N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas o N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilamidas (esquema 4, etapa D).

60 Se obtiene la 1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona por reacción del 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano con óxido de ciclohexeno, seguida por la hidrólisis del acetal en condiciones ácidas, tal como se indica en el esquema 4, etapa A.

65

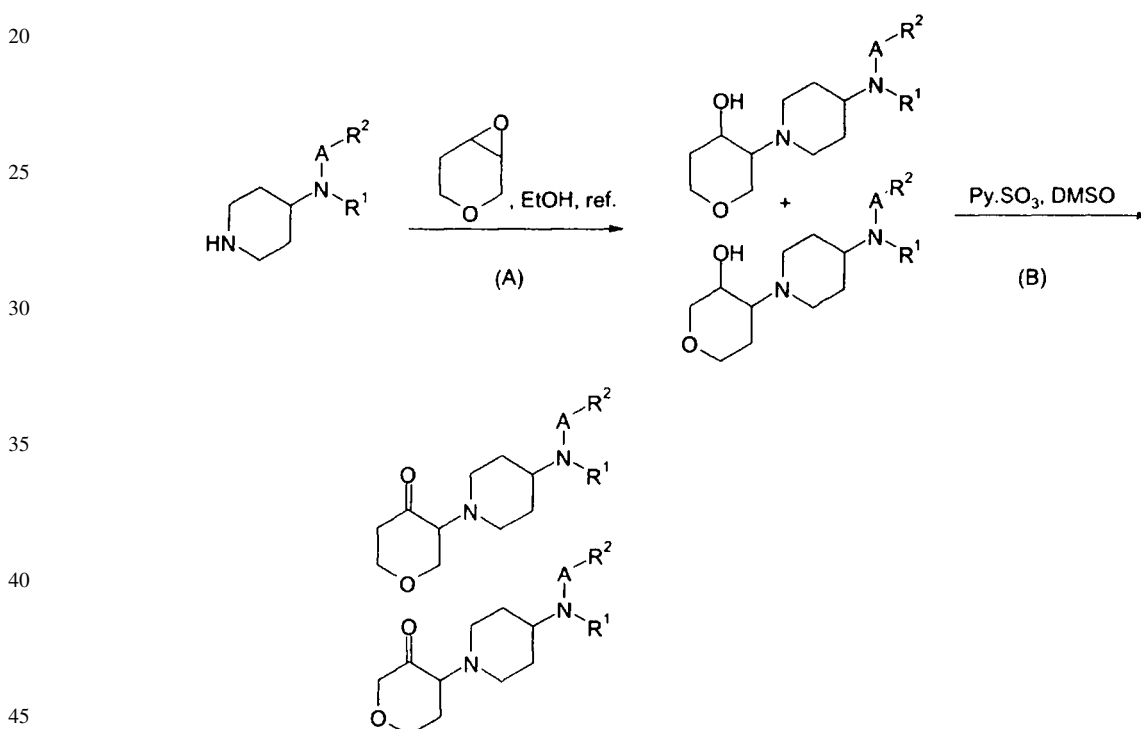
ES 2 271 844 T3

Esquema 5



15 Las piperidinas funcionalizadas oportunamente, por ejemplo las que se presentan en el esquema 3, pueden hacerse reaccionar también con un óxido de 1-aryl-ciclohexeno, tal como se indica en el esquema 5, para obtener compuestos de la invención en los que la configuración de los sustituyentes del anillo cicloalcano es *trans*.

Esquema 6



50 Además pueden hacerse reaccionar también las piperidinas funcionalizadas oportunamente, por ejemplo las representadas en el esquema 3, con el (+/-)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptano (obtenido por el método descrito en: Tchelitcheff, P.: C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 224, 1722, 1947) (esquema 6, etapa A), y oxidar los alcoholes resultantes para obtener las cetonas correspondientes del modo descrito anteriormente (esquema 6, etapa B). La reacción de tales cetonas con reactivos aril-litio (de modo similar al descrito en la etapa F del esquema 2) proporciona compuestos de la invención en los que X o Y es -O-.

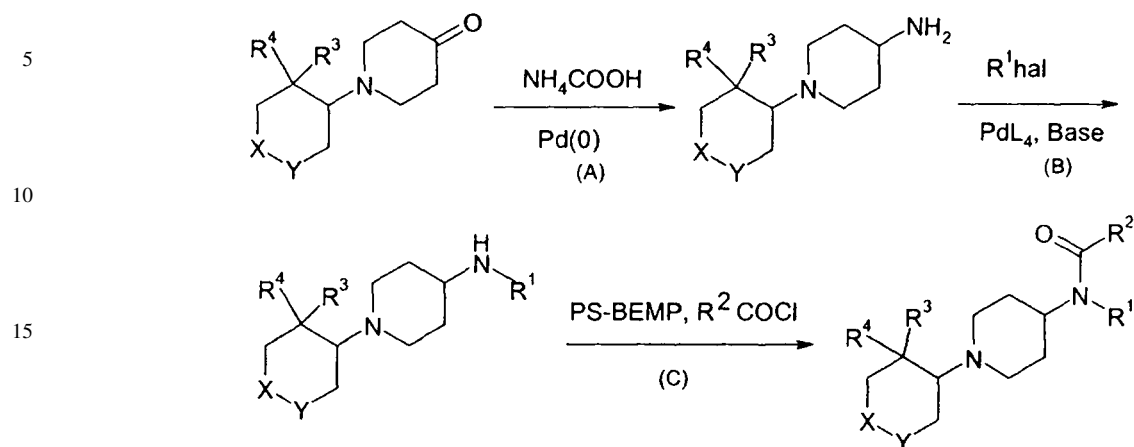
55 3. Obtención de compuestos, en los que R^2 - R^4 , X e Y tienen los significados definidos anteriormente y R^1 es heteroarilo

60 Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es un anillo heteroaromático y A = CO, pueden obtenerse también por acilación de las aminas heteroaromáticas correspondientes con un cloruro de acilo idóneo en presencia de una base no prótica fuerte, por ejemplo la 2-tert-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP). Con el fin de facilitar la purificación de las mezclas reaccionantes puede utilizarse también bases no próticas fijadas sobre una fase sólida, por ejemplo la BEMP fijada sobre poliestireno. Las aminas heteroaromáticas secundarias de la invención, en las que R^1 es un anillo heteroaromático, en especial un anillo azina, se obtienen por reacción de la amina primaria correspondiente con un haluro de heteroarilo, con preferencia un yoduro o bromuro de heteroarilo, en presencia de una base y una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo adecuado de paladio. La amina primaria, que es un compuesto previo de síntesis, puede obtenerse por aminación reductora de la correspondiente 4-piperidona con una fuente de NH_3 , por ejemplo por reacción con formiato amónico en presencia de Pd(0), o por otros métodos ya conocidos de la técnica (esquema 7).

65

ES 2 271 844 T3

Esquema 7



25

30

La conversión de los compuestos de la fórmula I en una sal se lleva a cabo por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etcétera, o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metano-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, etcétera. La base libre se disuelve, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol, etcétera, y se añade el ácido disuelto en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede separarse de la solución empleando un disolvente menos polar.

35

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondiente por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco, etcétera.

40

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición, farmacéuticamente aceptables, poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha constatado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador 1 de la glicina (GlyT-1).

Se investigan los compuestos con arreglo a los ensayos que se describen seguidamente.

45 Soluciones y materiales

Medio completo DMEM: DMEM (Gibco Life-technologies), alta concentración de glucosa, suero fetal bovino (FBS) 5%, (Gibco life technologies), penicilina/estreptomina 1% (Gibco life technologies), geneticina 1 mg/ml (Gibco life technologies), prolina 19,8 mg/0,5 L de medio (Sigma). Tampón de absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM HEPES-Tris, pH 7,4, 1 mM CaCl₂, 2,5 mM KCl, 2,5 mM Mgso₄, 10 mM (+)D-glucosa. Células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con hglyT1b cDNA, clon A467-47.

50

Ensayo de inhibición de absorción de glicina (hGlyT-1b)

55 El primer día se colocan en placas de cultivo de 96 hoyos células de mamífero (CHO), transfectadas con hGlyT-1b cDNA (clon A467-47), con una densidad de 50.000 células/hoyo en medio DMEM completo. El día 2 se aspira el medio y se lavan las células dos veces con el tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 30 min con (i) un no competidor potencial, o bien (ii) 10 mM de glicina no radiactiva, o bien (iii) una concentración de un inhibidor potencial. Se prueban una serie de concentraciones del inhibidor potencial con el fin de generar datos para calcular la concentración de inhibidor que produce un 50% del efecto (es decir, la IC₅₀, la concentración del competidor que inhibe la absorción de la glicina en un 50%). Se añade seguidamente una solución que contiene glicina-[H³] 60 nM (11-16 Ci/mmol) y 25 μM de glicina no radiactiva. Después se incuban las células a 22-24°C durante 30 min con agitación suave, a continuación se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y se lava (tres veces) con medio UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 65 3 horas y se mide la radiactividad de las células mediante un contador de centelleo.

ES 2 271 844 T3

Los compuestos preferidos poseen una IC_{50} (μM) del GlyT-1 comprendida en el intervalo de 0,015 a 0,100, como puede verse en la tabla siguiente:

5
10
15
20
25
30
35
40
45

Ejemplo	IC_{50} (μM)	Ejemplo	IC_{50} (μM)
1	0,048	108	0,04
3	0,094	109	0,073
11	0,056	110	0,076
17	0,049	111	0,068
22	0,083	112	0,061
34	0,098	114	0,066
35	0,066	115	0,071
67	0,099	120	0,091
69	0,029	121	0,071
75	0,068	123	0,095
96	0,049	125	0,096
98	0,033	139	0,044
99	0,028	141	0,1
100	0,015	142	0,063
102	0,092	144	0,082
105	0,084	159	0,068
107	0,083	163	0,085

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

55 Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para fabricar los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etcétera, pueden utilizarse por ejemplo como excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son excipientes idóneos para cápsulas de gelatina blanda por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etcétera. En función de la naturaleza del principio
60 activo, es posible que no sea necesario utilizar excipiente, por ejemplo en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes, por ejemplo el agua, polioles, glicerina, aceites vegetales, etcétera. Son excipientes idóneos para supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etcétera.

65 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

ES 2 271 844 T3

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, del desequilibrio cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y podrá ajustarse, obviamente, a los requisitos particulares de cada caso individual. En la administración oral, la dosis diaria para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg de un compuesto de general fórmula I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en una toma única o dividirse en varias tomas, por otro lado el límite superior mencionado podrá rebasarse si el facultativo lo considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

20	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
25	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

30

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos por un molino adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; prensar los comprimidos en una prensa apropiada.

40

Formulación de cápsulas

45	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
50	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
55	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos en una mezcladora apropiada.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Envasar en cápsulas idóneas.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 1

(+/-)-3,4-Dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en el esquema 1.

(A) Obtención de la (+/-)-*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona. A una solución de 2-fenil-ciclohexanona (46,0 g, 264 mmol) y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (31,5 g, 220 mmol) en tolueno (380 ml) se le añade ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (4,18 g, 22,0 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante 24 h en un aparato
10 equipado con una trampa Dean-Stark. A continuación se concentra la mezcla reaccionante y se disuelve la enamina en bruto resultante en 1,2-dicloroetano (900 ml) y ácido acético (8,00 ml). A esta solución se le añade en porciones triacetoxiborhidruro sódico (69,0 g, 308 mmol). Después de un tiempo total de reacción de 2,5 h, se trata la mezcla reaccionante con NaOH 2N (250 ml) y se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto
15 en bruto a través de un cartucho de gel de sílice (10:1) empleando como eluyente una mezcla de *n*-heptano/acetato de etilo 10:1, después *n*-heptano/acetato de etilo 9:1 y final mente acetato de etilo, obteniéndose el (+/-)-8-(*cis*-2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (44,8 g, 68%) en forma de aceite amarillo, EM (ISP): *m/e* = 302,4 (M+H⁺).

20 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 16 h una solución de (+/-)-8-(*cis* 2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (44,8 g) en MeOH (100 ml) y HCl 6N (445 ml). A continuación se basifica la mezcla reaccionante con carbonato sódico sólido, se extrae con diclorometano, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando *n*-heptano como eluyente. Se obtiene la (+/-)-1-(*cis*-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona (28,8 g, 75%) en forma de aceite amarillo viscoso, EM
25 (ISP): *m/e* = 258,3 (M+H⁺).

(B) Aminación reductora para obtener la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina. Se trata una solución de (+/-)-*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona (0,500 g, 1,94 mmol) y anilina (0,360 g, 3,88 mmol) en etanol técnico (3 ml) con Ti(OiPr)₄ (1,10 g, 1,15 ml, 3,88 mmol). Se calienta la solución resultante a 60°C y se agita
30 durante 2,5 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se añade cianoborhidruro sódico (0,244 g, 3,88 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (40 ml) y se trata con agitación vigorosa con NaOH 5N (2 ml) y sulfato sódico (3,0 g). Pasados 15 minutos se separa un sólido blanco de la solución transparente, que se filtra y se concentra para obtener un aceite en bruto. Se efectúa la purificación por cromatografía flash (éter al 20-70% en diclorometano). Se obtiene la amina epigrafiada (0,460 g, 70%) en forma de
35 sólido blanco delicuescente, EM (ISP): *m/e* = 335,2 (M+H⁺).

(C) Sulfonilación para obtener la (+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. Se trata una solución de (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (0,105 mg, 0,310 mmol) en piridina seca (1,5 ml) y diclorometano (1,0 ml) con una solución de cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo
40 (0,131 mg, 0,530 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Después se diluye la mezcla con diclorometano y se interrumpe la reacción con agua e hidróxido sódico 1N (1,0 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, después se concentran para obtener un residuo en bruto. Este se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30% en heptano. Se obtiene el compuesto epigrafiado del ejemplo
45 (0,158 g, 92%) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): *m/e* = 543,3 y 545,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2

(+/-)-3,4-Dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

Se obtiene el compuesto del ejemplo del modo descrito en las etapas (A) y (B) del ejemplo 1. La etapa (C) se sustituye por el procedimiento siguiente:

55 (C) Acilación para obtener la (+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida. Se trata una solución de (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (0,017 g, 0,050 mmol), dimetilamino-piridina (0,012 g, 0,010 mmol) y 1-metoxi-2-metil-1-trimetilsiloxipropeno (0,020 ml, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano seco (0,5 ml) con una solución de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (16 mg, 0,075 mmol) en tetrahidrofurano seco (0,37 ml). Se agita la mezcla en un agitador del tipo Büchi Syncore Shaker durante 20 h, después se interrumpe la reac-
60 ción con agua (0,15 ml). A continuación se inyecta la mezcla reaccionante directamente en una columna de HPLC preparativa (YMC ODS-AQ; 50 x 20 mm; 5 µm; caudal: 30 ml/min; duración de la cromatografía: 5 min; gradiente: acetonitrilo al 20-80% en agua; detección: dispersión de luz). Se obtiene el compuesto epigrafiado (7,0 mg, 28%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): *m/e* = 507,30 (M+H⁺).

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 3

(+/-)-4-Metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 535,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

10 Ejemplo 4

(+/-)-N-Fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-isobutiramida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 405,6$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-propanoílo.

Ejemplo 5

- 20 *(+/-)-3-Metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 499,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3-metoxibenzóilo.

Ejemplo 6

(+/-)-N-(3-Metoxi-fenil)-2-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-acetamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 483,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-fenil-acetilo.

35 Ejemplo 7

(+/-)-N-Fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 439,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzóilo.

Ejemplo 8

(+/-)-N-(3-Metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 469,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzóilo.

Ejemplo 9

- 55 *(+/-)-N-Bencil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 453,6$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencil-amina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzóilo.

60 Ejemplo 10

(+/-)-N-Fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 475,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 11

(+/-)-4-Metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 505,3 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

10 Ejemplo 12

(+/-)-N-(3-Metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 505,4 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 13

20

(+/-)-N-Bencil-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 519,3 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencilamina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 14

30

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 453,6 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzoílo.

Ejemplo 15

40

(+/-)-2-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 467,4 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 2-metil-benzoílo.

45 Ejemplo 16

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-3-trifluorometil-benzamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 521,4 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluorometil-benzoílo.

Ejemplo 17

55

(+/-)-3-Metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 483,5 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzoílo.

Ejemplo 18

65

(+/-)-4-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 467,4 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [cis-1-(2-fenil-

ES 2 271 844 T3

ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-metil-benzoílo.

Ejemplo 19

5

(+/-)-4-Cloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 487,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-cloro-benzoílo.

10

Ejemplo 20

15

(+/-)-4-Metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 483,6$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-metoxi-benzoílo.

20

Ejemplo 21

25

(+/-)-3,4-Dicloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 521,4, 523,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3,4-dicloro-benzoílo.

30

Ejemplo 22

35

(+/-)-4-Fluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 471,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-fluor-benzoílo.

40

Ejemplo 23

(+/-)-N-(4-Metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 469,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzoílo.

45

Ejemplo 24

50

(+/-)-N-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 483,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 2-metil-benzoílo.

55

Ejemplo 25

60

(+/-)-N-(4-Metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluormetil-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 537,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluormetil-benzoílo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 26

(+/-)-3-Metoxi-N-(4-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 499,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzoílo.

10 Ejemplo 27

(+/-)-N-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 483,60 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-metil-benzoílo.

Ejemplo 28

20

(+/-)-4-Cloro-N-(4-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 503,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-cloro-benzoílo.

Ejemplo 29

30

(+/-)-3,4-Dicloro-N-(4-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 537,4, 539,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3,4-dicloro-benzoílo.

Ejemplo 30

40

(+/-)-4-Fluor-N-(4-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 487,40 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-fluor-benzoílo.

Ejemplo 31

(4-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-tiofeno-2-carboxílico

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 475,40 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 2-tiofenocarbonilo.

55 Ejemplo 32

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 473,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzoílo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 33

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 487,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 2-metil-benzoílo.

10 Ejemplo 34

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluormetilo -benzamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 541,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluormetil-benzoílo.

Ejemplo 35

- 20 *(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 503,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzoílo.

Ejemplo 36

- 30 *(+/-)-4-Cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 507,5, 509,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-cloro-benzoílo.

Ejemplo 37

- 40 *(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 503,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-metoxi-benzoílo.

Ejemplo 38

(+/-)-3,4-Dicloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 507,5, 509,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3,4-dicloro-benzoílo.

55 Ejemplo 39

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-4-fluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 491,30$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-fluor-benzoílo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 40

(4-Cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-tiofeno-2-carboxílico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 479,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 2-tiofenocarbonilo.

10 Ejemplo 41

(+/-)-3-Metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 42

20

(+/-)-4-Cloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-bencenosulfonamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 523,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 43

30

(+/-)-3,4-Dicloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-bencenosulfonamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 557,3, 559,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 44

40

(+/-)-3,4-Dicloro-N-(4-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 573,3, 575,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 45

50

(+/-)-4-Cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 543,3, 545,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 46

60

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 47

[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-p-tolil-amida del ácido (+/-)-tiofeno-2-sulfónico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 495,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-tiofenil-sulfonilo.

Ejemplo 48

10 (+/-)-*N*-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*N*-*p*-tolil-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 489,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 49

(+/-)-2-Metil-*N*-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*N*-*p*-tolil-bencenosulfonamida

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 503,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 50

(+/-)-4-Metil-*N*-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*N*-*p*-tolil-bencenosulfonamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 503,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 51

(+/-)-*N*-(4-Cloro-fenil)-2-metil-*N*-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 523,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 52

45 (+/-)-*N*-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-*N*-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 53

(+/-)-*N*-(4-Cloro-fenil)-4-metil-*N*-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 523,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 54

(+/-)-3,4-Dicloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 577,1, 579,1 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 55

(+/-)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-3-trifluormetil-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 557,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3-trifluormetil-bencenosulfonilo.

10 Ejemplo 56

(+/-)-N-(4-Metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 505,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 57

20

(+/-)-N-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 58

30

(+/-)-N-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 59

40

(+/-)-4-Cloro-N-(4-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

45 Ejemplo 60

(+/-)-N-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 573,3, 575,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,4-dicloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3,4-dicloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

55 Ejemplo 61

(+/-)-4-Cloro-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 62

(+/-)-N-(3-Metoxi-fenil)-4-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 519,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

10 Ejemplo 63

(+/-)-3,4-Dicloro-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 573,3, 575,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 64

- 20 *(+/-)-4-Fluor-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 523,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo.

Ejemplo 65

- 30 *(+/-)-N-(3-Metoxi-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 519,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 66

- 40 *(+/-)-4-Cloro-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 527,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 67

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-4-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 507,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

55 Ejemplo 68

(+/-)-3,4-Dicloro-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 561,4, 563,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 69

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 523,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

10 Ejemplo 70

(+/-)-4-Fluor-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 511,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo.

Ejemplo 71

20

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 493,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 72

30

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 507,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 73

40

(+/-)-4-Cloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 577,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluormetil-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

45

Ejemplo 74

(+/-)-4-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 557,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluormetil-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

55

Ejemplo 75

(+/-)-4-Metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 573,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluormetil-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 76

(+/-)-4-Fluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 561,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluormetil-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo.

10 Ejemplo 77

(+/-)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 543,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluormetil-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 78

- 20 *(+/-)-2-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida*

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 557,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluormetil-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 79

- 30 *(+/-)-4-Cloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-o-tolil-bencenosulfonamida*

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 523,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 80

- 40 *(+/-)-4-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-o-tolil-bencenosulfonamida*

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 503,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 81

(+/-)-3,4-Dicloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-o-tolil-bencenosulfonamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 557,4, 559,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

55 Ejemplo 82

(+/-)-4-Metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-o-tolil-bencenosulfonamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 519,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 83

(+/-)-4-Fluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-o-tolil-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 507,5 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *o*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*o*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo.

10 Ejemplo 84

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-o-tolil-bencenosulfonamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 489,5 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *o*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*o*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 85

- 20 *(+/-)-2-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-o-tolil-bencenosulfonamida*

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 503,5 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *o*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*o*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con 2-metil-cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 86

(+/-)-4-Cloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 509,5 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

35 Ejemplo 87

(+/-)-4-Metil-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 489,4 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 88

- 45 *(+/-)-4-Fluor-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 493,3 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo.

Ejemplo 89

(+/-)-2-Metil-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 489,5 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 90

- 60 *(+/-)-N-Bencil-4-cloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 523,3 (M+H^+)$, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencilamina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 91

(+/-)-N-Bencil-4-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 503,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencilamina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 92

10 *(+/-)-N-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 557,4, 559,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,4-dicloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3,4-dicloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 93

20 *(+/-)-4-Cloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 577,2, 579,2 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,4-dicloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3,4-dicloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 94

30 *(+/-)-4-Nitro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 520,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-nitro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 95

(+/-)-4-Amino-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 490,3 (M+H⁺), por hidrogenación de la (+/-)-4-nitro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida con arreglo al procedimiento siguiente.

45 Se prepara una suspensión de (+/-)-4-nitro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,05 g, 0,096 mmol) en isopropanol (3 ml) y se purga la mezcla con argón. A la suspensión se le añade hidróxido de paladio sobre carbón, que seguidamente se pone en atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco espumoso (0,039 g, 82%).

Ejemplo 96

50 *(+)-4-Metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 505,5 (M+H⁺), por separación cromatográfica de (+/-)-4-metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida a través de una columna quiral [Chiralpak AD, solución: etanol (2 ml)/heptano (3 ml), elución: isopropanol al 5% en heptano, caudal: 35 ml/min, longitud de onda: 245 nm, tiempo de retención: 26,73 min.]

Ejemplo 97

60 *(-)-4-Metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida*

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 505,5 (M+H⁺), por separación cromatográfica de la (+/-)-4-metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida a través de una columna quiral [Chiralpak AD, solución: etanol (2 ml)/heptano (3 ml), elución: isopropanol al 5% en heptano, caudal: 35 ml/min, longitud de onda: 245 nm, tiempo de retención: 32,5 min.]

Ejemplo 98

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado del modo descrito en los esquemas 2 y 3.

(A) Aminación reductora para obtener el 4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. A una solución de 1-Boc-4-piperidona (10,0 g, 50,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se le añade 4-fluoranilina (5,60 g, 50,0 mmol), ácido acético (6,20 ml, 103 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (16,8 g, 75,3 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y se interrumpe la reacción con hidróxido sódico 1N (200 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se recoge el residuo en éter formándose un precipitado. La filtración proporciona el 4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (11,1 g, 75%) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): m/e = 295,3 (M+H⁺).

(B) Acilación para obtener el 4-[(4-fluor-fenil)-(3-metoxi-benzoil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. A una solución de 4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,0 g, 17 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añade trietilamina (5,9 ml, 42 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,7 mmol) y cloruro de 3-metoxibenzoilo (3,5 g, 20 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 horas y se interrumpe la reacción con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se recoge el residuo en éter obteniéndose un precipitado. La filtración conduce al 4-[(4-fluor-fenil)-(3-metoxi-benzoil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (6,2 g, 84%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): m/e = 429,3 (M+H⁺).

(C) Desprotección para obtener la N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida. A una solución de 4-[(4-fluor-fenil)-(3-metoxi-benzoil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (6,0 g, 14 mmol) en diclorometano (60 ml) enfriada a 0°C se le añade el ácido trifluoroacético (11 ml, 141 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano e hidróxido sódico (1N). Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se recoge el residuo en éter obteniéndose un precipitado. La filtración conduce a la N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida (4,2 g, 90%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e = 329,3 (M+H⁺).

(D) Obtención de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida. A una solución de N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida (3,0 g, 9,1 mmol) en etanol (30 ml) se le añade óxido de ciclohexeno (0,90 ml, 9,1 mmol). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante 44 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se mantiene el residuo en ebullición en éter durante 1 hora y después se enfría a temperatura ambiente obteniéndose un precipitado. La filtración conduce a la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida (3,5 g, 90%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e = 427,3 (M+H⁺).

(E) Oxidación para obtener la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida. A una solución de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida (1,0 g, 2,3 mmol) en diclorometano (6,0 ml) y sulfóxido de dimetilo (6,0 ml) se le añade trietilamina (1,6 ml, 12 mmol). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade por goteo una solución de un complejo de trióxido de azufre-piridina (1,1 g, 7,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo. Después de agitar dos horas a temperatura ambiente (t.a.) se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo con a través de gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH 97:3) obteniéndose la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida (0,82g, 83%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): m/e = 425,3 (M+H⁺).

(F) Obtención de la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida. A una solución enfriada a -78°C de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida (0,13 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añade fenil-litio (solución 1,7 M en ciclohexano/éter, 0,18 ml, 0,30 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 40 min, se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) obteniéndose la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida (0,050 g, 34%) en forma de espuma blanca, EM (ISP): m/e = 503,4 (M+H⁺).

Ejemplo 99

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento ilustrado en los esquemas 2 y 4.

(A) Obtención de la (+/-)-trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona. A una solución de 1,4-dioxa-8-azaespiro [4.5]decano (14,7 g, 100 mmol) en etanol (75 ml) se le añade óxido de ciclohexeno (10,0 g, 100 mmol). Se mantiene

ES 2 271 844 T3

la mezcla reaccionante en reflujo durante 40 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) obteniéndose el (+/-)-*trans*-2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-ciclohexanol (22,1 g, 91%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): m/e = 241,2 (M+).

5 Se trata una solución de (+/-)-*trans*-2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-ciclohexanol (1,50 g, 6,25 mmol) en dioxano (45 ml) con cloruro de hidrógeno 5N (10 ml). Se calienta la mezcla a 105°C y se agita durante 4 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se le añade agua (9 ml) y seguidamente se basifica a pH 14 por adición lenta de hidróxido sódico 5N. A continuación se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el aceite residual por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano. Se obtiene la (+/-)-*trans*-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona (0,830 g, 68%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): m/e = 198,3 (M+H⁺).

15 (B) Aminación reductora para obtener el (+/-)-*trans*-2-(4-fenilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanol. Se trata una solución de (+/-)-*trans*-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona (0,68, 3,4 mmol) en etanol (4 ml) con anilina (0,32 g, 3,4 mmol) y tetrakispropóxido de titanio (1,2 g, 4,1 mmol). Se calienta la mezcla a 38°C y se agita durante 15 h. Se enfría a 0°C mediante un baño de hielo/agua, se añade en porciones el borhidruro sódico (0,19 g, 5,1 mmol), con lo cual se origina una vigorosa liberación de hidrógeno. Se diluye la suspensión resultante con etanol (4 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con más etanol y se interrumpe la reacción por adición de hidróxido sódico 1N. Se separan dos fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano. Se obtiene el (+/-)-*trans*-2-(4-fenilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanol (0,50 g, 53%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): m/e = 275,4 (M+H⁺).

25 (C) Oxidación para obtener la (+/-)-2-(4-fenilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanona. Se trata una solución de (+/-)-*trans*-2-(4-fenilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanol (0,22 g, 0,81 mmol) en sulfóxido de dimetilo seco (4,8 ml) con trietilamina (0,41 g, 4,1 mmol). A esta mezcla se le añade por goteo durante 3 min una solución de complejo de piridina-trióxido de azufre (0,39 g, 2,4 mmol), que se ha estado secando durante una noche con una bomba de vacío, en sulfóxido de dimetilo seco (1,9 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 h, después se interrumpe la reacción con agua (50 ml). Se extrae la mezcla cuatro veces con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua (2 x 20 ml), después se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, formando un aceite incoloro. La purificación se lleva a cabo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano. Se obtiene la (+/-)-2-(4-fenilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanona (0,12 g, 53%) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): m/e = 273,4 (M+H⁺).

35 (D) Sulfonilación para obtener la (+/-)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida. Se sulfonila la (+/-)-2-(4-fenilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanona con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo, del modo descrito en la etapa (C) del ejemplo 1. Se obtiene la (+/-)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida, MS(ISP): m/e 443,5 (M+H⁺), en forma de sólido blanco espumoso.

40 (F) Obtención de la (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida. Se enfría una solución de bromobenceno (0,16 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,1 ml) a -70°C y se le añade por goteo una solución 1,6M de butil-litio en hexanos (0,65 ml, 1,0 mmol). Se agita la solución resultante a -70°C durante 1 h, después se trata con una solución de (+/-)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida (0,12 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -70°C durante 1 h, después se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 10 min. Se enfría la mezcla reaccionante a -78°C y se interrumpe la reacción con cloruro amónico del 20% (3,4 ml). Se separan dos fases y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano. Se obtiene la (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida, MS(ISP): m/e 521,5 (M+H⁺), en forma de sólido blanco espumoso (0,093 g, 69%).

Ejemplo 100

(+)-N-[*cis*-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 521,5 (M+H⁺), por separación cromatográfica de la (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida a través de una columna quiral [Chiralpak AD, solución: etanol (2 ml)/heptano (3 ml), elución: etanol al 10% en heptano, caudal: 35 ml/min, longitud de onda: 245 nm, tiempo de retención: 29,64 min.].

Ejemplo 101

(-)-N-[*cis*-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 521,5 (M+H⁺), por separación cromatográfica de la (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida a través de una columna quiral [Chiralpak AD, solución: etanol (2 ml)/heptano (3 ml), elución: etanol al 10% en heptano, caudal: 35 ml/min, longitud de onda: 245 nm, tiempo de retención: 39,56 min.].

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 102

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 555,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose el (+/-)-*trans*-2-[4-(4-cloro-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanol, que se oxida en la etapa (C) para obtener la (+/-)-2-[4-(4-cloro-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanona. Esta se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo en la etapa (D), obteniéndose la (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 103

15 *(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-{cis-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-bencenosulfonamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 589,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 102. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-clorobenceno.

20 Ejemplo 104

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-{cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-bencenosulfonamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 573,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 102. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-fluorobenceno.

Ejemplo 105

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 556,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 102. La etapa final (F) se lleva a cabo con 3-bromo-piridina.

Ejemplo 106

35 *(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-*o*-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 569,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 102. La etapa final (F) se lleva a cabo con 2-bromo-tolueno.

40 Ejemplo 107

(+/-)-N-{cis-1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 555,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-clorobenceno.

Ejemplo 108

50 *(+/-)-N-{cis-1-[2-(4-Fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-fluorobenceno.

55 Ejemplo 109

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 522,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-piridina.

Ejemplo 110

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 522,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa final (F) se lleva a cabo con 3-bromo-piridina.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 111

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 535,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa final (F) se lleva a cabo con 2-bromo-tolueno.

Ejemplo 112

10 *(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida*

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 539,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose el (+/-)-*trans*-2-[4-(4-fluor-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanol, que se oxida en la etapa (C) para obtener la (+/-)-2-[4-(4-fluor-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanona. Esta se hace reaccionar después en la etapa (D) con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 113

20 *(+/-)-N-[cis-1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-bencenosulfonamida*

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 573,3$ ($M+H^+$), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 112. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-clorobenceno.

Ejemplo 114

30 *(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida*

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 557,3$ ($M+H^+$), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 112. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-fluorbenceno.

Ejemplo 115

40 *(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida*

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 540,4$ ($M+H^+$), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 112. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-piridina.

Ejemplo 116

45 *(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida*

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 540,4$ ($M+H^+$), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 112. La etapa final (F) se lleva a cabo con 3-bromo-piridina.

Ejemplo 117

50 *(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida*

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 589,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-trifluormetil-anilina, obteniéndose (+/-)-*trans*-2-[4-(4-trifluormetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanol, que se oxida en la etapa (C) para obtener la (+/-)-2-[4-(4-trifluormetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanona. Esta se hace reaccionar después, en la etapa (D), con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose la (+/-)-N-(4-trifluormetil-fenil)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 118

60 *(+/-)-N-[cis-1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida*

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 623,4$ ($M+H^+$), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 117. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-clorobenceno.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 119

(+/-)-N-[cis-1-[2-(4-Fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 607,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 117. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-fluorbenceno.

Ejemplo 120

10 *(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida*

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 590,40 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 117. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-piridina.

Ejemplo 121

20 *(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 590,40 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 117. La etapa final (F) se lleva a cabo con 3-bromo-piridina.

Ejemplo 122

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 603,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 117. La etapa final (F) se lleva a cabo con 2-bromo-tolueno.

Ejemplo 123

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 551,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose el (+/-)-*trans*-2-[4-(3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanol, que se oxida en la etapa (C) para obtener la (+/-)-2-[4-(3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanona. Esta se hace reaccionar después, en la etapa (D), con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose la (+/-)-N-(3-metoxi-fenil)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 124

45 *(+/-)-N-[cis-1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 585,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 123. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando 4-cloro-bromobenceno.

Ejemplo 125

(+/-)-N-[cis-1-[2-(4-Fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 569,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 123. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando 4-fluor-bromobenceno.

Ejemplo 126

60 *(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 552,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 123. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando 4-bromopiridina.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 127

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-Hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 552,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 123. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando la 3-bromopiridina.

Ejemplo 128

10 (+/-)-4-Cloro-N-[*cis*-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 525,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa (D) se lleva a cabo empleando el cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo, obteniéndose la (+/-)-4-cloro-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 129

20 (+/-)-4-Cloro-N-[*cis*-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 559,30 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 128. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando 4-cloro-bromobenceno.

Ejemplo 130

25 (+/-)-4-Cloro-N-[*cis*-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 543,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 128. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando 4-fluor-bromobenceno.

Ejemplo 131

30 (+/-)-4-Cloro-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 526,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 128. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando 4-bromopiridina.

Ejemplo 132

40 (+/-)-4-Cloro-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 526,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 128. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando la 3-bromopiridina.

Ejemplo 133

(+/-)-4-Cloro-N-[*cis*-1-(2-Hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 128. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando el 2-bromotolueno.

Ejemplo 134

55 (+/-)-3,4-Dicloro-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 559,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa (D) se lleva a cabo empleando el cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo, obteniéndose la (+/-)-3,4-dicloro-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 135

60 (+/-)-3,4-Dicloro-N-[*cis*-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 593,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 134. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando el 4-cloro-bromobenceno.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 136

(+/-)-3,4-Dicloro-N-[cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 577,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 134. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando 4-fluor-bromobenceno.

Ejemplo 137

10 *(+/-)-3,4-Dicloro-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 560,2 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 134. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando la 3-bromopiridina.

15 Ejemplo 138

(+/-)-3,4-Dicloro-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 573,2 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 134. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando el 2-bromotolueno.

Ejemplo 139

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,4 (M+H⁺), una espuma blanca, del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 98. La etapa (A) se realiza empleando la 4-cloro-anilina, obteniéndose el 4-(4-cloro-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo que se acila en la etapa (B) para obtener el 4-[(4-cloro-fenil)-(3-metoxi-benzoil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A continuación se desprotege este para obtener
30 la N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida (C) y se hace reaccionar con óxido de ciclohexeno para obtener la (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*trans*-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida [etapa (D)]. La oxidación de la etapa (E) proporciona la (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida y la reacción con fenil-litio [etapa (F)] conduce al compuesto epigrafiado del ejemplo.

35 Ejemplo 140

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 565,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 123. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando el 2-bromotolueno.

Ejemplo 141

*(+/-)-4-Fluor-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-*p*-tolil-benzamida*

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 487,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 98. La etapa (A) se lleva a cabo empleando la 4-tolilamina, obteniéndose el 4-*p*-tolilamino-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo que se acila en la etapa (B) con cloruro de 4-fluor-benzoilo para dar el 4-[(4-fluor-benzoil)-*p*-tolil-amino]-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Este se desprotege para dar la 4-fluor-N-piperidin-4-il-N-*p*-tolil-benzamida (C) y se hace reaccionar con óxido de ciclohexeno obteniéndose la (+/-)-4-fluor-N-[*trans*-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-*p*-tolil-benzamida [etapa (D)]. La oxidación de la etapa (E) proporciona la (+/-)-4-fluor-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-*p*-tolil-benzamida y la reacción con fenil-litio [etapa (F)] conduce al compuesto epigrafiado del ejemplo.

55 Ejemplo 142

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 485,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 98. La etapa (A) se lleva a cabo empleando la 3-metoxi-anilina y proporciona el 4-(3-metoxi-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo que se acila con cloruro de benzoilo para dar el 4-[benzoil-(3-metoxi-fenil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (B). Este se desprotege para obtener la N-(3-metoxi-fenil)-N-piperidin-4-il-benzamida (C) y se hace reaccionar con óxido de ciclohexeno obteniéndose la (+/-)-N-[*trans*-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida [etapa (D)]. La oxidación de la etapa (E) proporciona la (+/-)-N-(3-metoxi-fenil)-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida y la reacción con fenil-litio [etapa (F)] conduce
65 al compuesto epigrafiado del ejemplo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 143

(+/-)-3-Metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 469,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzoílo.

10 Ejemplo 144

(+/-)-N-[cis-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-N-p-tolil-benzamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 499,0$ ($M+H^+$), según el método descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando cloruro de 3-metoxi-benzoílo, obteniéndose el 4-[(3-metoxi-benzoil)-*p*-tolil-amino]-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A continuación, este se desprotege (etapa C) obteniéndose la 3-metoxi-N-piperidin-4-il-N-*p*-tolil-benzamida y se hace reaccionar con óxido de ciclohexeno para dar la (+/-)-N-[*trans*-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-N-*p*-tolil-benzamida [etapa (D)]. La oxidación de la etapa (E) proporciona la (+/-)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-*p*-tolil-benzamida y la reacción con fenil-litio [etapa (F)] conduce al compuesto epigrafiado del ejemplo.

Ejemplo 145

(+/-)-4-Fluor-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 457,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-fluor-benzoílo.

30 Ejemplo 146

(+/-)-N-Fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluormetil-benzamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 507,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluor-benzoílo.

Ejemplo 147

(+/-)-3-Metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 499,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzoílo.

Ejemplo 148

(+/-)-4-Fluor-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 487,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-fluor-benzoílo.

Ejemplo 149

(+/-)-N-(3-Metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluormetil-benzamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 537,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluor-benzoílo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 150

(+/-)-3,4-Dicloro-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 537,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3,4-dicloro-benzofilo.

10 Ejemplo 151

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-3-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 487,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzofilo.

Ejemplo 152

20

(+/-)-4-Fluor-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 475,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-fluor-benzofilo.

Ejemplo 153

30

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometil-benzamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 525,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluor-benzofilo.

Ejemplo 154

40

(+/-)-3,4-Dicloro-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 525,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3,4-dicloro-benzofilo.

Ejemplo 155

50

(+/-)-4-Fluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 525,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-fluor-benzofilo.

60 Ejemplo 156

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluorometil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 575,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(3-trifluorometil-fenil)-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluor-benzofilo.

65

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 157

(+/-)-4-Hidroxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

5 Se enfría a -78°C una solución de (+/-)-4-metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,047 g, 0,090 mmol) en diclorometano (2 ml). A esta temperatura se añade por goteo tribromuro de boro 1M en diclorometano (0,30 ml, 0,30 mmol). A continuación se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. Se interrumpe la reacción con hidróxido sódico 1N y se extrae la mezcla reaccionante tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por
10 cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 110:10:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,029 mg, 63%) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): m/e = 491,3 (M+H⁺).

Ejemplo 158

(+/-)-N-(4-{Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-sulfamoil}-fenil)-acetamida

Se trata una solución de (+/-)-4-amino-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,1 g, 0,2 mmol) en ácido acético (5 ml) con anhídrido acético (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporan los compuestos volátiles y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo
20 con diclorometano/metanol/amoníaco 110:10:1. Se cristaliza el producto en hexano/éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,06 g, 59%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): m/e = 532,5 (M+H⁺).

Ejemplo 159

(+/-)-N-[trans-1-(2-Hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto del ejemplo del modo ilustrado en el esquema 5.

A una solución de 4-metoxi-N-fenil-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (1,1 g, 3,2 mmol) en etanol (3,5 ml) se
30 le añade (+/-)-1-fenil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptano (0,180 g, 1,06 mmol). Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 48 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 49:1) obteniéndose la (+/-)-N-[trans-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida (65 mg, 6%) en forma de espuma blanca, EM (ISP): m/e = 521,4 (M+H⁺).

Ejemplo 160

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[trans-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,3 (M+H⁺), espuma blanca, con arreglo al método
40 descrito en el ejemplo 159 partiendo de la N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida.

Ejemplo 161

(+/-)-3-Metoxi-N-(3-metil-butil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 463,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas
45 de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metil-butilamina, obteniéndose la (+/-)-(3-metil-butil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzofilo.

Ejemplo 162

(+/-)-4-Metoxi-N-(3-metil-butil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 499,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas
55 de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metil-butilamina, obteniéndose la (+/-)-(3-metil-butil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 163

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto del ejemplo por el método ilustrado en los esquemas 2 y 6.

Obtención de N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida. Se obtiene el compuesto epigrafiado por el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 98. La etapa (B) (acilación) se sustituye por el

ES 2 271 844 T3

siguiente procedimiento de sulfonilación. A una solución de 4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,00 g, 13,6 mmol) en diclorometano (60 ml) y piridina (32 ml) se le añade cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (3,40 g, 16,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (80 ml), se lava con ácido clorhídrico (2 x 50 ml, 0,5 N) y con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en éter obteniéndose un precipitado. La filtración conduce al 4-[(4-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,70 g, 74%) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): m/e = 465,2 (M+H⁺).

(A y B) Obtención de la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(4-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida y de la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(3-oxo-tetrahydro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. A una solución de N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (7,60 g, 20,8 mmol) en etanol (30 ml) se le añade rac-3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (2,50 g, 25,0 mmol). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante una noche, se concentra con vacío y se disuelve en diclorometano (60 ml), sulfóxido de dimetilo (30 ml) y trietilamina (4,93 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade por goteo una solución de un complejo de trióxido de azufre-piridina (7,47 g, 21,1 mmol) en sulfóxido de dimetilo (30 ml). Después de agitar durante 2,5 horas a t.a. se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (heptano-acetato de etilo 1:1) obteniéndose la N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(4-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (1,45 g, 15%, primer compuesto eluido) en forma de aceite amarillo, EM (ISP): m/e = 463,2 (M+H⁺) y la N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(3-oxo-tetrahydro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,120 g, 1,2%, segundo compuesto eluido) en forma de aceite amarillo, EM (ISP): m/e = 463,2 (M+H⁺).

(F) Obtención de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahydro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida. A una solución enfriada a -78°C de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(4-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,30 g, 0,65 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) se le añade fenil-litio (solución 1,7 M en ciclohexano/éter, 0,84 ml, 1,4 mmol). Después de agitar a -78°C durante 90 min se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahydro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida (0,040 g, 12%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e = 541,3 (M+H⁺).

Ejemplo 164

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(3-hidroxi-3-fenil-tetrahydro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado del ejemplo, EM (ISP): m/e = 541,3 (M+H⁺), sólido amarillo, con arreglo a la etapa (B) del ejemplo 163, partiendo de la N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(3-oxo-tetrahydro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida.

Ejemplo 165

(+/-)-N-(4-Fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahydro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado del ejemplo, EM (ISP): m/e = 505,3 (M+H⁺), espuma blanca, con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 163. En la etapa (A) se emplea la N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida: la oxidación proporciona la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-[1-(4-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-benzamida, que en la etapa (F) se hace reaccionar con fenil-litio.

Ejemplo 166

(+/-)-N-Fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-nicotinamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 440,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de nicotinoilo.

Ejemplo 167

Fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-furano-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 429,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de furano-2-carbonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 168

Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-tiofeno-2-carboxílico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 445,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que se hace reaccionar con cloruro de tiofeno-2-carbonilo.

Ejemplo 169

- 10 *Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-tiofeno-3-carboxílico*

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 445,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de tiofeno-3-carbonilo.

Ejemplo 170

- 20 *Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-isoxazol-5-carboxílico*

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 430,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de isoxazol-5-carbonilo.

Ejemplo 171

Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 444,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 5-metil-isoxazol-3-carbonilo.

Ejemplo 172

- 35 *Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico*

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 457,5$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonilo.

Ejemplo 173

- 45 *Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-pirazina-2-carboxílico*

- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 441,7$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de pirazina-2-carbonilo.

Ejemplo 174

(+/-)-2-Metil-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 453,8$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-benzofilo.

Ejemplo 175

- 60 *Fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-benzo[1.3]dioxol-5-carboxílico*

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 483,8$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzo[1.3]dioxol-5-carbonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 176

(+/-)-N-(3,5-Dimetil-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 467,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,5-dimetilanilina, obteniéndose la (+/-)-(3,5-dimetil-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzoílo.

10 Ejemplo 177

(+/-)-4-Dimetilamino-N-(3,5-dimetil-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 510,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,5-dimetilanilina, obteniéndose la (+/-)-(3,5-dimetil-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-dimetilamino-benzoílo.

Ejemplo 178

20

(+/-)-3-Metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 497,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando fenetilamina, obteniéndose la (+/-)-fenetil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3-metoxi-benzoílo.

Ejemplo 179

30

(+/-)-3,4-Dimetoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 527,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando fenetilamina, obteniéndose la (+/-)-fenetil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoílo.

Ejemplo 180

(+/-)-N-Bencil-4-dimetilamino-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 496,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencilamina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-dimetilamino-benzoílo.

Ejemplo 181

45

(+/-)-N-Bencil-3,4-dimetoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 513,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencilamina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoílo.

Ejemplo 182

(+/-)-N-(3,5-Difluor-fenil)-2,5-difluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 511,2$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,5-difluoranilina, obteniéndose la (+/-)-(3,5-difluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2,5-difluor-benzoílo.

60 Ejemplo 183

N-(3,5-Difluor-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 489,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,5-difluoranilina, obteniéndose la (+/-)-(3,5-difluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-benzoílo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 184

(3,5-Difluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 507,2$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,5-difluoranilina, obteniéndose la (+/-)-(3,5-difluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonilo.

10 Ejemplo 185

(4-Cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-benzo[1.3]dioxol-5-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 517,2$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloroanilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzo[1.3]dioxol-5-carbonilo.

20 Ejemplo 186

[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-p-tolil-amida del ácido (+/-)-benzo[1.3]dioxol-5-carboxílico

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 497,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzo[1.3]dioxol-5-carbonilo.

Ejemplo 187

30 *(+/-)-4-Ciano-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida*

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 478,4$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-ciano-benzoílo.

Ejemplo 188

[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-p-tolil-amida del ácido (+/-)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 509,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzo[b]tiofeno-3-carbonilo.

45 Ejemplo 189

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-isonicotinamida

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 454,2$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de isonicotinoílo.

Ejemplo 190

55 *(+/-)-4-Ciano-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 494,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-ciano-benzoílo.

Ejemplo 191

65 *(+/-)-N-(3-Metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-pirazol-1-il-benzamida*

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 535,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-

ES 2 271 844 T3

fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-pirazol-1-il-benzoílo.

Ejemplo 192

5 *(3-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-1-metil-1H-benzotriazol-5-carboxílico*

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 524,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 1-metil-1H-benzotriazol-5-carbonilo.

Ejemplo 193

15 *(3-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico*

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 507,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo.

Ejemplo 194

25 *(+/-)-3,4-Dimetoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 529,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoílo.

Ejemplo 195

35 *(3-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico*

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 501,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonilo.

Ejemplo 196

45 *(+/-)-2-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida*

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 537,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-trifluorometoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-benzoílo.

Ejemplo 197

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 524,2 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-trifluorometoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de nicotinoílo.

60 Ejemplo 198

[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (+/-)-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 555,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-trifluorometoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 199

(2-Cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-naftaleno-2-carboxílico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 523,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 2-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(2-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de naftaleno-2-carbonilo.

10 Ejemplo 200

(+/-)-N-(2-Cloro-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 487,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 2-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(2-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-benzoílo.

Ejemplo 201

20 *(3-Dimetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-benzo[1.3]dioxol-5-carboxílico*

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 526,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-dimetilamino-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-dimetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzo[1.3]dioxol-5-carbonilo.

Ejemplo 202

30 *(+/-)-N-(3-Dimetilamino-fenil)-3,4-dimetoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 542,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-dimetilamino-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-dimetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoílo.

Ejemplo 203

40 *(+/-)-5-Cloro-N-(3-dimetilamino-fenil)-2-fluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida*

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 534,7$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-dimetilamino-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-dimetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 5-cloro-2-fluor-benzoílo.

Ejemplo 204

50 *(3-Dimetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico*

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 520,3$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-dimetilamino-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-dimetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo.

Ejemplo 205

60 *(+/-)-N-(3-Acetilamino-fenil)-2-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluormetil-benzamida*

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 578,9$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-acetilamino-anilina, obteniéndose la (+/-)-N-{3-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-acetamida, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-3-trifluormetil-benzoílo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 206

(4-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-pirazina-2-carboxílico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 471,8$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de pirazina-2-carbonilo.

10 Ejemplo 207

(2-Acetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-naftaleno-2-carboxílico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 546,8$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 2-acetilamino-anilina, obteniéndose la (+/-)-N-{2-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-acetamida, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de naftaleno-2-carbonilo.

Ejemplo 208

20 *(2-Fluor-4-trifluorometil-fenil)-[1-((1S,2S)-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-isoxazol-5-carboxílico*

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 516,1$ ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 2-fluor-4-trifluorometil-anilina, obteniéndose la (+/-)-(2-fluor-4-trifluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de isoxazol-5-carbonilo.

Ejemplo 209

30 *(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-piridin-2-il-benzamida*

(A) Aminación reductora para obtener la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina. Se trata una solución de (+/-)-cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona (4,67 g, 18,14 mmol) y formiato amónico (10,60 g, 168,1 mmol) en metanol técnico (48 ml) y agua (5,1 ml) con Pd al 10% sobre carbón (2,11 g). Se agita la suspensión resultante en atmósfera de argón durante 18 h. Se filtra el catalizador, se lava con metanol y se concentra el líquido filtrado por evaporación, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina en bruto (4,07 g, 87%) en forma de líquido incoloro, EM (ISP): $m/e = 259,3$ ($M+H^+$).

40 (B) Adición de la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina sobre la 2-bromo-piridina para obtener la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-2-il-amina. Se desgasifica una suspensión de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (1,00 g, 3,83 mmol) en tolueno (30 ml) con una corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón el acetato de paladio(II) (27,0 mg, 0,12 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 71,6 mg, 0,11 mmol), el *tert*-butóxido sódico (0,45 g, 4,65 mmol) y la 2-bromopiridina (0,49 g, 3,13 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70°C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (30 ml) y éter de dietilo (30 ml) y se lava tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite anaranjado. La purificación se realiza por cromatografía flash (diclorometano/metanol/NH₃ del 25% 90:10:1). Se obtiene la amina epigrafiada (0,326 g, 25%) en forma de aceite amarillo, EM (ISP): $m/e = 336,3$ ($M+H^+$).

50 (C) Acilación para obtener la (+/-)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-piridin-2-il-benzamida. A una parte alícuota de 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina fijada sobre poliestireno (PS-BEMP, 2,2 mmol/g, 0,120 g, 0,264 mmol) se le añade una solución de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-2-il-amina en THF (0,15 M, 0,6 ml, 0,088 mmol) y una solución de cloruro de benzoilo en THF (1,17 M, 0,3 ml, 0,35 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, después se filtra y se lava con THF. Se inyecta el líquido filtrado en una columna de cromatografía HPLC preparativa (columna: YMC Combiprep C18, CCASS05-052OWT, 50 x 20 mm de diámetro interior, S-5 μ m 120 Å; caudal: 30 ml/min; programa: 0-0,5' acetonitrilo al 20% en agua + 0,05% de HCO₂H; 9 5% @ 2,5'; 95% @ 4,75'; 20% @ 4,80'; fin del programa @ 5 min). Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 440,4$ ($M+H^+$), en forma de sólido blanco (5,8 mg, 15%).

60 Ejemplo 210

[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-2-il-amida del ácido (+/-)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 445,4$ ($M+H^+$), según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 2-bromo-piridina obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-2-il-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 5-metil-isoxazol-3-carbonilo.

ES 2 271 844 T3

Ejemplo 211

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-piridin-3-il-benzamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 440,4 (M+H^+)$, según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-bromo-piridina del modo siguiente: se desgasifica una suspensión de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (1,00 g, 3,88 mmol) en tolueno (30 ml) con una corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón un complejo de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (124 mg, 0,12 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP, 76,0 mg, 0,12 mmol),
10 el tert-butóxido sódico (0,470 g, 4,89 mmol) y la 3-bromopiridina (0,483 g, 3,06 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70°C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (30 ml) y éter de dietilo (30 ml) y se lava tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite rojo. La purificación se realiza por cromatografía flash (diclorometano/metanol/NH₃ del 25% 90:10:1). Se obtiene la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-3-il-amina (0,260 g, 20%) en forma de espuma anaranjada, EM (ISP): $m/e = 336,3 (M+H^+)$. Esta se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzoílo.

Ejemplo 212

[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-3-il-amida del ácido (+/-)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 445,4 (M+H^+)$, según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-bromo-piridina obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-3-il-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 5-metil-isoxazol-3-carbonilo.

Ejemplo 213

(+/-)-N-[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-piridin-4-il-benzamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 440,4 (M+H^+)$, según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-bromo-piridina del modo siguiente: se desgasifica una suspensión de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (0,303 g, 1,17 mmol) en tolueno (10 ml) con una corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón el acetato de paladio(II) (8,0 mg, 0,036 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP, 23,0 mg, 0,037 mmol), el tert-butóxido sódico (0,280 g, 2,91 mmol) y el clorhidrato de 4-bromopiridina (0,194 g, 1,00 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70°C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (10 ml) y éter de dietilo (10 ml) y se lava tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite anaranjado. Se realiza la purificación por cromatografía flash (diclorometano/metanol/NH₃ del 25% 65:10:1). Se obtiene la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-4-il-amina (0,187 g, 47%) en forma de espuma ligeramente amarilla, EM (ISP): $m/e = 336,3 (M+H^+)$. Esta se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzoílo.

Ejemplo 214

[cis-1-(2-Fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-pirimidin-5-il-amida del ácido (+/-)-5-metil-isoxazol-3-carboxílico

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 446,4 (M+H^+)$, según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 5-bromo-pirimidina del modo siguiente: se desgasifica una suspensión de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (1,46 g, 5,65 mmol) en tolueno (35 ml) con una corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón un complejo de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (179 mg, 0,17 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP, 108,0 mg, 0,17 mmol), el tert-butóxido sódico (0,660 g, 6,87 mmol) y la 5-bromopirimidina (0,720 g, 4,53 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70°C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (30 ml) y éter de dietilo (30 ml) y se lava tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se lleva a cabo la purificación por cromatografía flash (diclorometano/metanol/NH₃ del 25% 90:10:1). Se obtiene la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-pirimidin-5-il-amina (0,392 g, 20,6%) en forma de espuma anaranjada, EM (ISP): $m/e = 337,3 (M+H^+)$. Esta se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 5-metil-isoxazol-3-carbonilo.

60

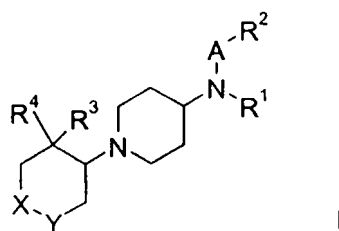
65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula

5

10



15

en la que

R¹ es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, -OCF₃, halógeno, -NR'R'' y trifluormetilo, o es heteroarilo;

20

R² es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro, ciano, -NR'R'' e hidroxilo, o por un grupo heteroarilo, o es heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior o halógeno;

25

R³ es heteroarilo o es arilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno o hidroxilo;

A es -S(O)₂- o -C(O)-;

30

X,Y con independencia entre sí son -CH₂- o -O-, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente -O-;

R'R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o -C(O)-alquilo inferior;

35

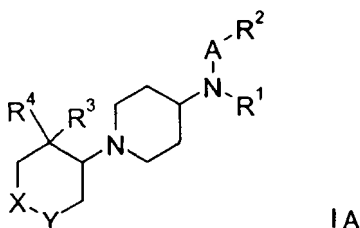
n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula

40

45



50

según la reivindicación 1, en los que

R¹ es alquilo inferior, bencilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo;

55

R² es alquilo inferior, bencilo, tiofenilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, nitro, amino, hidroxilo y -NHC(O)-alquilo inferior;

60

R³ es piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno o hidroxilo;

A es -S(O)₂- o -C(O)-;

65

X,Y con independencia entre sí son -CH₂- o -O-, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente -O-;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 271 844 T3

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -S(O)₂-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidrógeno.

4. Compuestos según la reivindicación 3, que son:

(+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,
(+/-)-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,
(+/-)-4-metoxi-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,
(+/-)-4-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida o
(+)-4-metoxi-N-fenil-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida.

5. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -C(O)-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidrógeno.

6. Compuestos según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

(+/-)-3-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida,
(+/-)-4-fluor-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida,
(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-trifluormetil-benzamida o
(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida.

7. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -C(O)-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidrógeno.

8. Compuestos según la reivindicación 7, que son:

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida,
(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida,
(+/-)-4-fluor-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida,
(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida o
(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-N-p-tolil-benzamida.

9. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -S(O)₂-, R³ es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por cloro, flúor o metilo y R⁴ es hidrógeno.

10. Compuestos según la reivindicación 9, que son:

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
(+)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-bencenosulfonamida,

ES 2 271 844 T3

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il}-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida o

(+/-)-N-[*trans*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida.

11. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -S(O)₂-, R³ es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo y R⁴ es hidroxi.

12. Compuestos según la reivindicación 11, que son:

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida o

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida.

13. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es -CH₂-, Y es -O-, A es -S(O)₂-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidroxi.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, que es:

(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida.

15. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es -CH₂-, Y es -O-, A es -C(O)-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴ es hidroxi.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, que es:

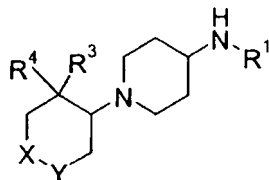
(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[*cis*-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida.

17. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos -CH₂-, A es -C(O)- y R³ es heteroarilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior.

18. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -C(O)-, R² es heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior o halógeno y R⁴ es hidrógeno.

19. Procesos para la obtención de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

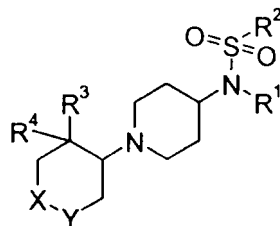


en presencia de una base y/o un capturador de protones

ES 2 271 844 T3

para obtener un compuesto de la fórmula

5

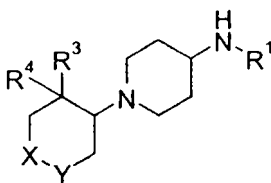


10

15 en la que X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20



25

con un compuesto de la fórmula

30

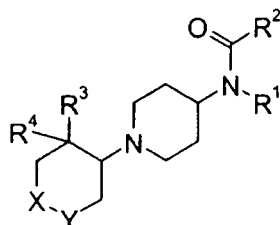


en presencia de una base y/o un capturador de protones

35

para obtener un compuesto de la fórmula

40



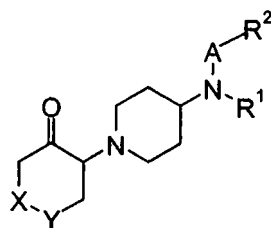
45

en la que X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, o

50

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

55



60

con un compuesto de la fórmula

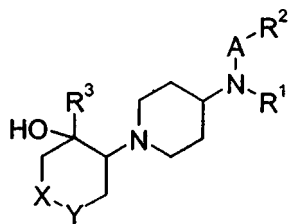
65



ES 2 271 844 T3

para obtener un compuesto de la fórmula

5



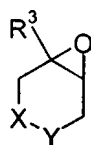
10

en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, o

15

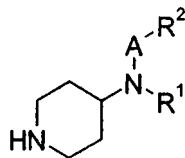
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20



con un compuesto de la fórmula

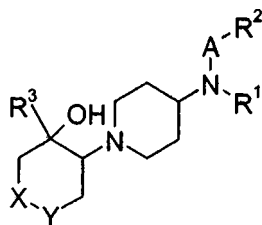
25



30

para obtener un compuesto de la fórmula

35



40

en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y,

45

si se desea, convertir los compuestos resultantes en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, si se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 19.

50

21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

55

22. Un medicamento según la reivindicación 21 para el tratamiento de enfermedades, basado en el inhibidor de absorción de la glicina.

23. Un medicamento según las reivindicaciones 21 y 22, en el que las enfermedades son psicosis, dolor, disfunción de memoria y de aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están desequilibrados, por ejemplo trastornos de déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

60

24. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de psicosis, dolor, disfunciones neurodegenerativas en memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están desequilibrados, por ejemplo trastornos de déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

65