



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 511**

51 Int. Cl.:
C07D 295/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08760330 .4**

96 Fecha de presentación : **02.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2158189**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

54 Título: **Derivados ciclohexilo.**

30 Prioridad: **11.06.2007 EP 07109945**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Plancher, Jean-Marc;**
Roche, Olivier;
Schmitt, Sebastien;
Gaufreteau, Delphine;
Takahashi, Tadakatsu y
Nettekoven, Matthias

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 350 511 T3

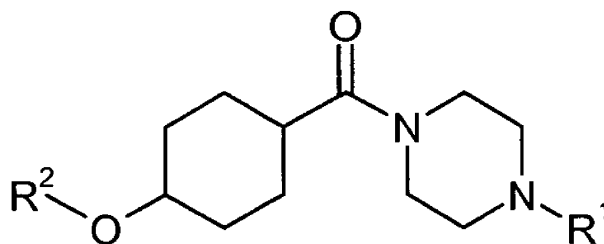
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DERIVADOS CICLOHEXILO

5 Descripción

La presente invención se refiere a nuevos derivados ciclohexil-piperazinil-metanona, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la
 10 presente invención resultan útiles en el tratamiento de la obesidad y de otros trastornos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general:



I

15 en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₇,

R² se selecciona de entre fenilo sustituido con un grupo heteroarilo o heterociclilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo o heterociclilo no sustituido o sustituido con
 20 uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, oxo, ciano, alcoxi C₁-C₈, halógeno-alcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈ y heteroarilo, en los que el anillo heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno
 25 o dos grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano, alcoxi C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈,

alquilaminocarbonilo C₁-C₈, dialquilaminocarbonilo C₁-C₈, heterocicliclo que se encuentran no sustituidos o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, halógeno y oxo, y fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano y alcoxi C₁-C₈,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos en el receptor de la histamina 3 (receptor de H₃).

La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que se encuentra ampliamente distribuido en todo el cuerpo, por ejemplo en el tracto gastrointestinal (Burks, en: Johnson L.R., editor, Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, páginas 211 a 242, 1994). La histamina regula una diversidad de sucesos fisiopatológicos digestivos, tales como la secreción de ácido gástrico, la motilidad intestinal (Leurs *et al.*, Br. J. Pharmacol. 102:179-185, 1991), las respuestas vasomotoras, las respuestas inflamatorias intestinales y las reacciones alérgicas (Raither *et al.*, Int. Arch. Allergy Immunol. 108:127-133, 1995). En el cerebro de los mamíferos, la histamina se sintetiza en cuerpos celulares histaminérgicos que se encuentran centralmente en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. Desde ahí, los cuerpos celulares histaminérgicos se proyectan a diversas regiones cerebrales (Panula *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 81:2572-2576, 1984; Inagaki *et al.*, J. Comp. Neurol. 273:283-300, 1988).

Según los conocimientos actuales, la histamina media todas sus acciones, tanto en el SNC como en la periferia, a través de cuatro receptores de histamina diferentes: los
5 receptores de histamina H1, H2, H3 y H4.

Los receptores de H3 se localizan predominantemente en el sistema nervioso central (SNC). Como autorreceptor, los receptores de H3 inhiben constitutivamente la síntesis y
10 secreción de la histamina de las neuronas histaminérgicas (Arrang *et al.*, Nature 302:832-837, 1983; Arrang *et al.*, Neuroscience 23:149-157, 1987). Como heterorreceptores, los receptores de H3 también modulan la liberación de otros neurotransmisores, tales como acetilcolina, dopamina,
15 serotonina y norepinefrina, entre otros, tanto en el sistema nervioso central como en órganos periféricos, tales como pulmones, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal (Clapham y Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 107:919-923, 1982; Blandina *et al.*, en: The Histamine H3 Receptor (Leurs R.L. y
20 Timmermann H., editores, páginas 27 a 40, 1998, Elsevier, Amsterdam, Países Bajos). Los receptores de H3 son constitutivamente activos, lo que implica que incluso sin histamina exógeno, el receptor se encuentra tónicamente activado. En el caso de un receptor inhibidor, tal como el
25 receptor de H3, esta actividad inherente causa la inhibición tónica de la liberación de neurotransmisores. Por lo tanto, puede resultar importante que un antagonista de H3R también presentase actividad agonista inversa para bloquear los efectos exógenos de la histamina y para desplazar el

receptor de su forma constitutivamente activa (inhibidora) a un estado neutro.

La amplia distribución de los receptores de H3 en el SNC de los mamíferos indica el papel fisiológico de este receptor. Por lo tanto, se ha propuesto su potencial terapéutico como diana para el desarrollo de nuevos fármacos en diversas indicaciones.

La administración de ligandos de H3R (a modo de antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales) podría influir sobre los niveles de histamina o sobre la secreción de neurotransmisores en el cerebro y en la periferia y, de esta manera, podría resultar útil en el tratamiento de varios trastornos. Entre estos trastornos se incluyen la obesidad (Masaki *et al.*, Endocrinol. 144:2741-2748, 2003; Hancock *et al.*, European J. of Pharmacol. 487:183-197, 2004), trastornos cardiovasculares tales como el infarto agudo de miocardio, la demencia, y trastornos cognitivos tales como el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y la enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos tales como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, e ictus y convulsiones, trastornos del sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular, tal como la enfermedad de Ménière, la drogadicción y el mareo por movimiento (Timmermann, J. Med. Chem. 33:4-11, 1990).

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar antagonistas selectivos del receptor de H3 de acción directa, agonistas inversos respectivamente. Dichos antagonistas/agonistas inversos resultan útiles como

sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la modulación de los receptores de H3.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente ramificado o de una cadena de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente de uno a diez átomos de carbono.

La expresión "alquilo inferior" o "alquilo C₁-C₈", sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de una cadena o de cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y resulta particularmente preferente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y ramificada, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferentemente metilo y etilo, y resulta más preferente metilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a un grupo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Resulta especialmente preferente el ciclobutilo.

El término "alcoxi" o "alcoxi C₁-C₈" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y la expresión

"alquilo inferior" presente el significado anteriormente proporcionado. Son ejemplos de grupos de alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, preferentemente metoxi y etoxi, y más preferentemente, metoxi.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferentes flúor, cloro y bromo.

La expresión "halogenoalquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁-C₈" se refiere a grupos de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alquilo inferior se ha sustituido por un átomo de halógeno, preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor. Entre los grupos de alquilo inferior halogenados preferentes se encuentran trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferente trifluorometilo.

La expresión "halogenoalcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C₁-C₈" se refiere a grupos de alcoxi inferior tal como se ha definido anteriormente, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo de alcoxi inferior ha sido sustituido por un átomo de halógeno, preferentemente flúor o cloro, más preferentemente flúor. Entre los grupos de alquilo inferior halogenados preferentes se encuentran trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferente trifluorometoxi.

La expresión "alquilsulfonilo inferior" o "alquilsulfonilo C₁-C₈" se refiere al grupo -S(O)₂-R', en el que R' es un grupo de alquilo inferior tal como se ha

definido anteriormente en la presente memoria. Son ejemplos de grupos de alquilsulfonilo inferior, metilsulfonilo o etilsulfonilo.

El término "alquilamino" o "alquilamino C₁-C₈" se
5 refiere al grupo -NHR', en el que R' es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Un grupo alquilamino preferente es metilamino.

El término "alquilaminocarbonilo" o
10 "alquilaminocarbonilo C₁-C₈" se refiere al grupo -C(O)-NHR', en el que R' es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Un grupo alquilaminocarbonilo preferente es metilaminocarbonilo.

El término "dialquilaminocarbonilo" o
15 "dialquilaminocarbonilo C₁-C₈" se refiere al grupo -NR'R'', en el que R' y R'' es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" presenta el significado proporcionado anteriormente. Un grupo dialquilaminocarbonilo preferente es
20 diemtilaminocarbonilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro átomos, seleccionado de entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos
25 heteroarilo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y pirrolilo. Resultan especialmente preferentes, piridilo, pirazinilo, piridazinilo y tiazolilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Entre los ejemplos de anillos heterociclilo se incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo y tiomorfolinilo. Son grupos heterociclilo preferentes, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

El término "oxo" se refiere a que el átomo de C del anillo heterocíclico puede sustituirse con =O, refiriéndose de esta manera a que el anillo heterocíclico puede contener uno o más grupos carbonilo (-CO-).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no resultan biológicamente, o de otro modo, no deseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidroc্লórico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferentemente ácido hidroc্লórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido

etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Entre las sales derivadas de una base inorgánica se incluyen, aunque sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Entre las sales derivadas de bases orgánicas se incluyen, aunque sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas polimina y similares. El compuesto de fórmula I también puede encontrarse presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I que resultan particularmente preferentes son las sales hidrocloreuro.

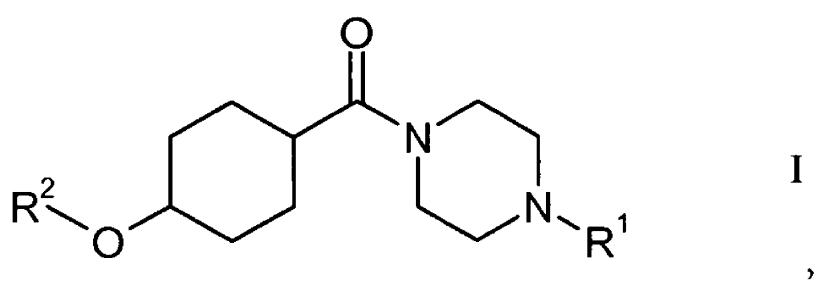
Los compuestos de fórmula I también pueden solvatarse, pro ejemplo hidratarse. La solvatación puede llevarse a cabo durante el curso del procedimiento de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye los solvatos fisiológicamente aceptables.

El término "isómeros" se refiere a compuestos que presentan idéntica fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de la unión de sus átomos o en la

disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares unos de otros se denominan

5 "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

10 En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general:



en la que:

R^1 es un alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_7 ,

15 R^2 se selecciona de entre fenilo sustituido con un grupo heteroarilo o heterociclilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo o heterociclilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 , halógeno, halógeno-alquilo

20 C_1-C_8 , oxo, ciano, alcoxi C_1-C_8 , halógeno-alcoxi C_1-C_8 e hidroxialquilo C_1-C_8 , y

heteroarilo, en el que el anillo heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que

25 consiste de alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógeno-alquilo C_1-C_8 ,

ciano, alcoxi C₁-C₈, alquil-C₁-C₈-sulfonilo, alquil-C₁-C₈-aminocarbonilo, dialquil-C₁-C₈-aminocarbonilo, heterociclilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, halógeno y oxo, y fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano y alcoxi C₁-C₈,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los compuestos preferentes de fórmula I de la presente invención son compuestos de fórmula I, en la que R¹ es alquilo C₁-C₈, resultando especialmente preferentes aquellos compuestos de fórmula I en los que R¹ es isopropilo.

También resultan preferentes los compuestos de fórmula I según la presente invención en los que R¹ es cicloalquilo C₃-C₇, resultando especialmente preferentes aquellos compuesto de fórmula I en los que R¹ es ciclobutilo.

De esta manera, resultan especialmente preferentes los compuestos de fórmula I en los que R¹ es isopropilo o ciclobutilo.

Además, los compuestos de fórmula I según la presente invención resultan preferentes, en los que R² es fenilo sustituido con un grupo heteroarilo o heterociclilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo o heterociclilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, oxo, ciano, alcoxi C₁-C₈, halógeno-alcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈.

Resultan especialmente preferentes los compuestos de fórmula I según la invención, en los que R² es fenilo sustituido con un grupo heteroarilo o heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste de tetrazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo e imidazolidinilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo o heterociclilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, oxo, ciano, alcoxi C₁-C₈, halógeno-alcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈.

Dentro de dicho grupo, resultan preferentes los compuestos de fórmula I según la invención en los que R² es fenilo sustituido con un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de tetrazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirazinilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, oxo, ciano, alcoxi C₁-C₈, halógeno-alcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I según la invención son aquellos en los que R² se selecciona de entre el grupo que consiste de [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo,

5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, piridín-2-ilo, piridín-3-ilo, piridín-4-ilo, pirazín-2-ilo, oxazol-2-ilo y tetrazol-5-ilo.

Resultan adicionalmente preferentes los compuestos de fórmula I según la invención aquellos en los que R^2 es fenilo sustituido con un grupo heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo e imidazolidinilo, encontrándose dicho grupo heterociclilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 , halógeno, halógeno-alquilo C_1-C_8 , oxo, ciano, alcoxi C_1-C_8 , halógeno-alcoxi C_1-C_8 e hidroxialquilo C_1-C_8 .

Resultan especialmente preferentes los compuestos de fórmula I en la que R^2 es fenilo sustituido con un grupo heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste de 2-oxo-piperidín-1-ilo, 2-oxo-pirrolidín-1-ilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, 3-oxo-morfolín-4-ilo y 3-metil-2-oxo-imidazolidín-1-ilo.

También resultan preferentes los compuestos de fórmula I según la presente invención en la que R^2 es heteroarilo, en los que el anillo heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógeno-alquilo C_1-C_8 , ciano, alcoxi C_1-C_8 ,

alquilsulfonilo C_1-C_8 , alquilaminocarbonilo C_1-C_8 ,
dialquilaminocarbonilo C_1-C_8 , heterociclilo que se encuentra
no sustituido o sustituido con uno o dos grupos
seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_8 ,
5 halógeno y oxo, y fenilo que se encuentra no sustituido o
sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre
alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógeno-alquilo C_1-C_8 , ciano y
alcoxi C_1-C_8 .

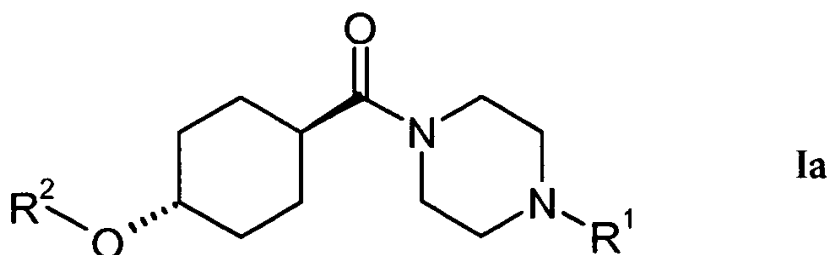
Dentro de dicho grupo resultan preferentes los
10 compuestos de fórmula I según la invención en la que R₂ es
heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de
piridilo, piridazinilo y tiazolilo, encontrándose dicho
anillo heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos
grupos seleccionados independientemente de entre el grupo
15 que consiste de alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógeno-alquilo C_1-C_8 ,
ciano, alcoxi C_1-C_8 , alquilsulfonilo C_1-C_8 ,
alquilaminocarbonilo C_1-C_8 , dialquilaminocarbonilo C_1-C_8 ,
heterociclilo que se encuentra no sustituido o sustituido
con uno o dos grupos seleccionados independientemente de
20 entre alquilo C_1-C_8 , halógeno y oxo, y fenilo que se
encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos
seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógeno-
alquilo C_1-C_8 , ciano y alcoxi C_1-C_8 .

Resultan especialmente preferentes los compuestos de
25 fórmula I según la invención en la que R² es piridilo o
piridazinilo, encontrándose dicho piridilo o piridazinilo no
sustituidos o sustituidos con uno o dos grupos seleccionados
independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo
 C_1-C_8 , halógeno, halógeno-alquilo C_1-C_8 , ciano, alcoxi C_1-C_8 ,

alquilsulfonilo C_1-C_8 , alquilaminocarbonilo C_1-C_8 ,
 dialquilaminocarbonilo C_1-C_8 , heterocicclilo que se encuentra
 no sustituido o sustituido con uno a tres grupos
 seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógeno-
 5 alquilo C_1-C_8 , ciano y alcoxí C_1-C_8 .

Más preferentemente, los compuestos de fórmula I según
 la invención son aquellos en los que R^2 se selecciona de
 entre el grupo que consiste de 6-cloro-piridín-3-ilo, 6-
 bromo-piridín-3-ilo, 6-ciano-piridín-3-ilo, 6-
 10 trifluorometil-piridín-3-ilo, 5-fluoro-piridín-3-ilo, 5-
 bromo-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-
 trifluorometil-piridín-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometil-
 piridín-2-ilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-ilo, 5-
 ciano-piridín-2-ilo, 5-metilsulfonil-piridín-2-ilo, 5-
 15 metilaminocarbonil-piridín-2-ilo, 5-dimetilaminocarbonil-
 piridín-2-ilo, 5-(2-oxo-pirrolidín-1-ilo)-piridín-2-ilo, 6-
 yodo-piridazín-3-ilo y 6-(2-oxo-pirrolidín-1-ilo)-piridazín-
 3-ilo.

Además, resultan preferentes los compuestos de fórmula
 20 I según la presente invención en la que R^2 y el grupo
 piperazinil-carboxi se encuentran en la configuración *trans*,
 es decir, compuestos de fórmula I que presentan la fórmula
 Ia:



25 Son compuestos preferentes de fórmula I de la presente
 invención los compuestos siguientes:

trans-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-[4-(6-cloro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-[4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,

5 *trans*-[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-[4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,

cis-[4-(6-cloro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-[4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,

cis-[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-[4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,

10 *trans*-[4-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-[4-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

15 *trans*-[4-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-[4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-[4-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-6-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-nicotinonitrilo,

20 *trans*-6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-nicotinonitrilo,

trans-[4-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(5-metanosulfonil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-metanona,

25 *trans*-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(5-metanosulfonil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-6-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-N-metil-nicotinamida,

trans-6-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-
ciclohexiloxi]-N,N-dimetilnicotinamida,

trans-[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-
isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

5 *trans*-[4-(6-iodo-piridazín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-
isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-[4-(5-bromo-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-
isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

10 *trans*-5-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-
ciclohexiloxi]-piridín-2-carbonitrilo,

trans-[4-(6-bromo-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-
ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(5-fluoro-
piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-metanona,

15 *trans*-5-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-
ciclohexiloxi]-piridín-2-carbonitrilo,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(6-
trifluorometil-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-metanona,

20 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(5-
trifluorometil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-iloxi)-
ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-iloxi)-
ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

25 metilamida de ácido *trans*-2-[4-(4-isopropil-piperazín-
1-carbonil)-ciclohexiloxi]-tiazol-4-carboxílico,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-
[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-

5 metanona,

trans-{4-[4-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-(4-[4-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil)-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

10 *trans*-(4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil)-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

15 *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-piperidín-2-ona,

20 *trans*-1-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-pirrolidín-2-ona,

trans-3-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-oxazolidín-2-ona,

25 *trans*-3-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-oxazolidín-2-ona,

trans-4-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona,

trans-4-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona,

trans-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-3-metil-imidazolidín-2-ona,

trans-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-pirrolidín-2-ona,

5 *trans*-1-{6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piridín-3-il}-pirrolidín-2-ona,

trans-1-{6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piridazín-3-il}-pirrolidín-2-ona,

10 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-3-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

15 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-4-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-pirazín-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

20 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-oxazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

{4-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridín-2-iloxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona, y sales farmacéuticamente

25 aceptables de los mismos.

Resultan especialmente preferentes los compuestos siguientes:

trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

5 *trans*-{4-[4-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-(4-[4-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-(4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-4-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona,

15 *trans*-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-3-metil-imidazolidín-2-ona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-3-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-4-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-pirazín-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona, y sales farmacéuticamente
25 aceptables de los mismos.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I constituyen

individualmente realizaciones preferentes de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales de adición de ácido con ácidos, tales como ácidos farmacéuticamente aceptables convencionales, por ejemplo 5 hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metanosulfonato. Resultan preferentes las sales hidrocloreuro. Los solvatos e hidratos de 10 compuestos de fórmula I y las sales de los mismos también forman parte de la presente invención.

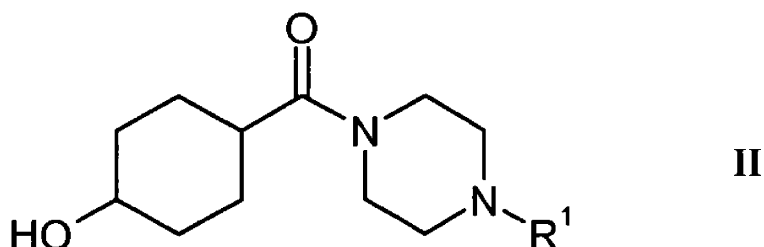
Los compuestos de fórmula I pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétrico y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, 15 tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución de los 20 racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención comprende la totalidad de dichas formas.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en 25 la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales proporcionando derivados que son capaces de conversión de vuelta al compuesto parental *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos

parentales de fórmula general I *in vivo* también se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención es el
 5 procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo el procedimiento:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



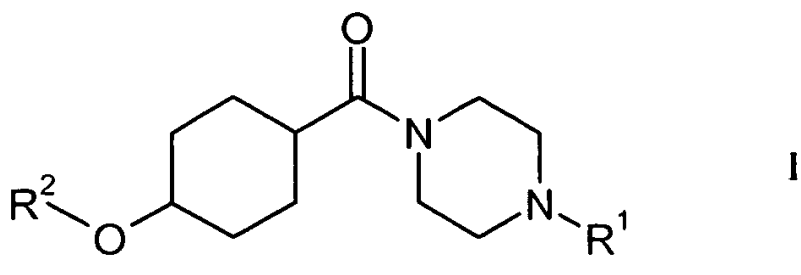
10 en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria,

con un alcohol de fórmula III:



15 en la que R² es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria,

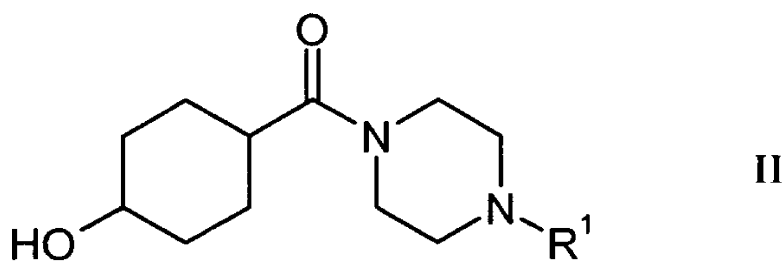
en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un azodicarboxilato de dialquilo, con el fin de obtener un compuesto de fórmula I:



en la que R^1 y R^2 son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria,

y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o
5 alternativamente,

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

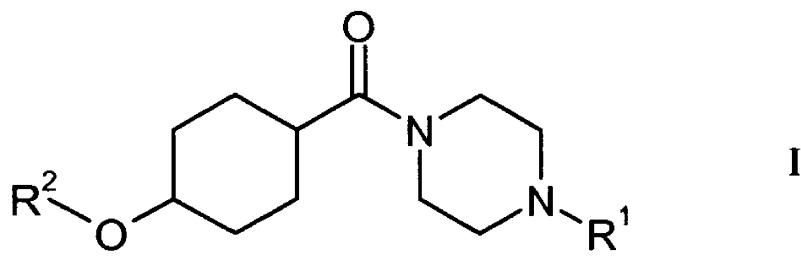


en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria,

10 con un compuesto de fórmula IV:



en la que R es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo seleccionado de entre halógeno, nitro, metanosulfoniloxi, tolueno-sulfoniloxi y
15 trifluorometano-sulfoniloxi, en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula I:



en la que R^1 y R^2 son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria y, si se desea,
20 convertir el compuesto de fórmula I en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

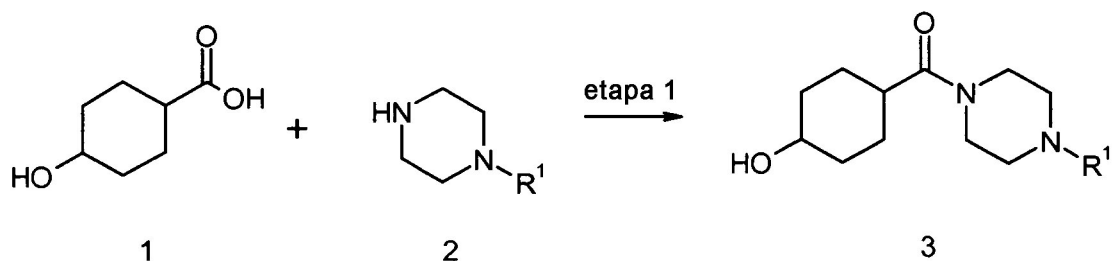
La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en el esquema siguiente. Los conocimientos
5 necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidos del experto en la materia. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan el significado proporcionado anteriormente en la presente
10 memoria a menos que se indique lo contrario. En mayor detalle, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas
15 para las etapas individuales de reacción son conocidas del experto en la materia.

Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante
20 métodos descritos en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

En el Esquema 1, posteriormente, el ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico (1) (*cis* o *trans*) se encuentra disponible comercialmente y puede hacerse reaccionar con el
25 compuesto de fórmula general (2) en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (3) (etapa 1). Entre los agentes de acoplamiento (reducción) adecuados para la utilización en la etapa 1 se incluyen hexafluorofosfato de 1-

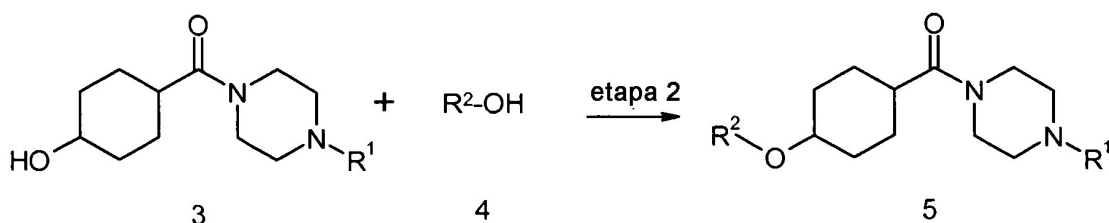
[bis(dimetilamino)metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares, más preferentemente TBTU. Entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 1 anterior se incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, N,N-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, y similares, más preferentemente DIPEA. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 1 anterior se incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF), dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, y similares, más preferentemente DMF. La temperatura de reacción de la etapa 1 anterior se encuentra comprendida en el intervalo de entre -20°C y 100°C, preferentemente de entre -20°C y 40°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 1



En el Esquema 2, el compuesto de fórmula general (3) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula general (4) (A=un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo,

proporcionando un compuesto de fórmula general (5) (etapa 2). Entre los azodicarboxilatos de dialquilo adecuados para la utilización en la etapa 2 se incluyen azodicarboxilato de di-terc-butilo, azodicarboxilato de dietilo y similares, más preferentemente azodicarboxilato de di-terc-butilo. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 2 se incluyen benceno, tolueno, éter dietílico, THF, dioxano, metiléter t-butílico, diclorometano, 1,2-dicloroetano, y similares, más preferentemente THF. La temperatura de reacción de la etapa 1 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre -40°C y 100°C, preferentemente de entre -20°C y 50°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

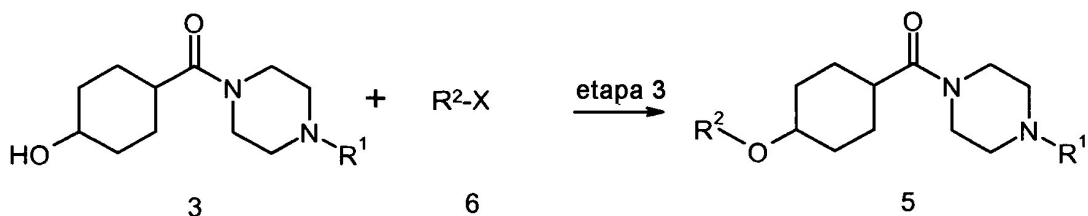
Esquema 2

15

En el Esquema 3, el compuesto de fórmula general (3) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula general (6) (A=un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, X=un grupo halógeno, un grupo nitro, un grupo metano-sulfonilo, un grupo tolueno-sulfonilo, un grupo trifluorometano-sulfonilo) en presencia de una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (5) (etapa 3). Entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 3 se incluyen terc-butoxido sódico, terc-butoxido potásico, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio,

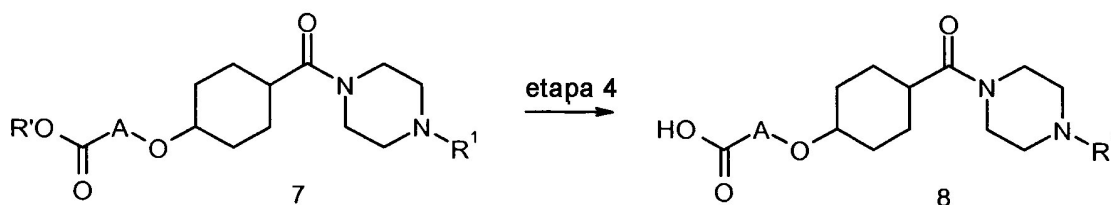
25

diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico y similares, más preferentemente hidruro sódico. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 3 anteriormente proporcionada se incluyen benceno, tolueno, éter dietílico, THF, dioxano, metiléter t-butílico, DMF, DMA y similares, la mezcla, más preferentemente DMA y DMA-THF. La temperatura de reacción de la etapa 3 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre -40°C y 300°C , preferentemente de entre 0°C y 250°C , aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 3

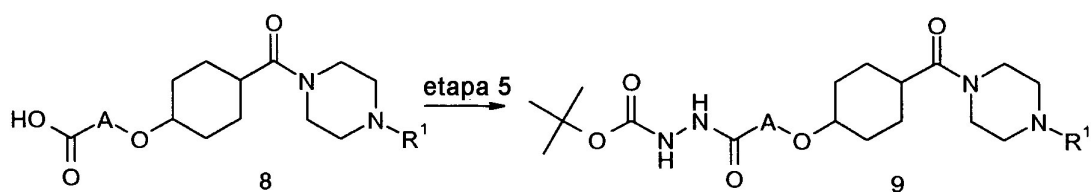
En el Esquema 4, el compuesto de fórmula general (7) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, R' es un grupo alquilo) puede hidrolizarse en presencia de una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (8) (etapa 4). Entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 3 se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico y similares, más preferentemente hidróxido de litio. Entre los solventes

adecuados para la utilización en la etapa 4 se incluyen metanol, etanol, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, agua y similares, la mezcla, más preferentemente metanol-agua-THF. La temperatura de reacción de la etapa 4 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre -10°C y 150°C, preferentemente de entre 0°C y 100°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

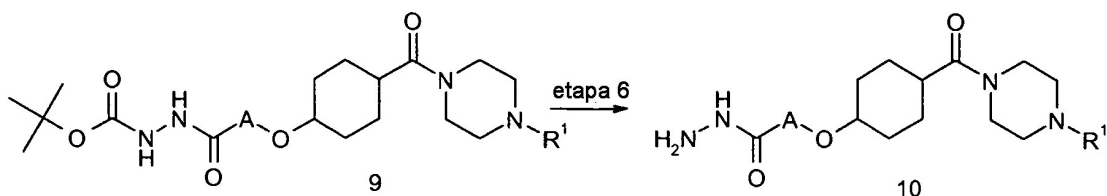
Esquema 4

En el Esquema 5, el compuesto de fórmula general (8) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con carbamato de terc-butilo en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (9) (etapa 5). Entre los reactivos de acoplamiento adecuados para la utilización en la etapa 5 anteriormente proporcionada se incluyen TBTU, HATU, HOBT y similares, más preferentemente HOBT. Entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 5 anteriormente proporcionada se incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, N,N-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, y similares, más preferentemente N-metilmorfolina. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 5 anteriormente proporcionada se incluyen DMF, DMA, THF, dioxano, diclorometano, 1,2-

dicloroetano y similares, más preferentemente diclorometano. La temperatura de reacción de la etapa 5 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre -20°C y 100°C, preferentemente de entre 0°C y 40°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 5

En el Esquema 6, el compuesto de fórmula general (9) (A=grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede desprotegerse en presencia de un ácido, proporcionando un compuesto de fórmula general (10) (etapa 6). Entre los ácidos adecuados para la utilización en la etapa 6 se incluyen ácido hidroc্লórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares, más preferentemente ácido hidroc্লórico. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 6 se incluyen DMF, DMA, THF, dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, 1,2-dimetoxietano, agua, benceno, tolueno y similares, más preferentemente diclorometano. La temperatura de reacción de la etapa 6 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre -20°C y 150°C, preferentemente de entre 0°C y 100°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 6

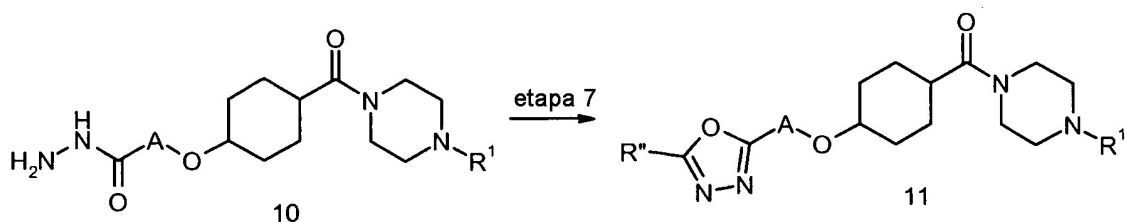
En el Esquema 7, el compuesto de fórmula general (10) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con un ortoéster, proporcionando un
 5 compuesto de fórmula general (11) (R'' es un grupo alquilo opcionalmente sustituido) (etapa 7). La temperatura de reacción de la etapa 7 se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0°C y 200°C, preferentemente de entre 20°C y 150°C, aunque no se encuentra específicamente
 10 limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Además, el compuesto de fórmula general (10) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con un anhídrido de ácido carboxílico en presencia de una base, seguido de un tratamiento con cloruro
 15 de tionilo, proporcionando un compuesto de fórmula general (11) (R'' es un grupo alquilo opcionalmente sustituido) (etapa 7). En este caso, entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 7 anteriormente proporcionada se incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA),
 20 piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, N,N-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina y similares, más preferentemente trietilamina. En este caso, entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 7 anteriormente proporcionada se incluyen THF, dioxano,
 25 diclorometano, 1,2-dicloroetano, y similares, más

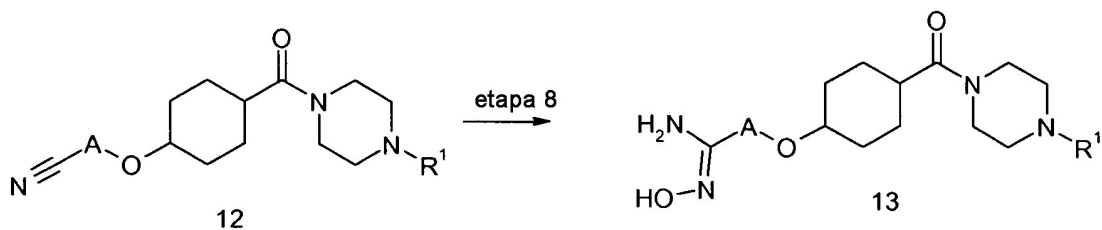
preferentemente diclorometano. La temperatura de reacción de la etapa 7 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre -20°C y 100°C, preferentemente de entre 0°C y 100°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Además, el compuesto de fórmula general (10) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico en presencia de oxiclорuro de fósforo, proporcionando un compuesto de fórmula general (11) (R'' es un grupo alquilo opcionalmente sustituido) (etapa 7). La temperatura de reacción de la etapa 7 se encuentra comprendida en el intervalo de entre -20°C y 150°C, preferentemente de entre 20°C y 150°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 7



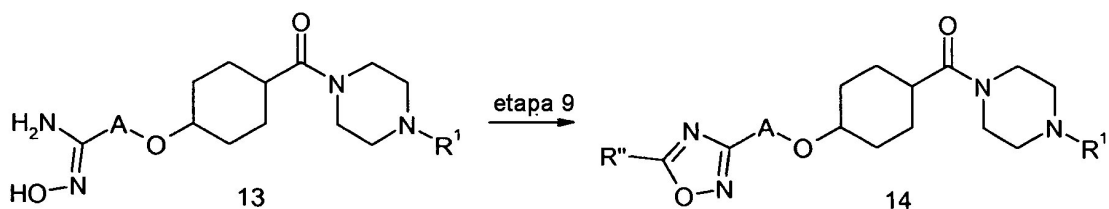
Esquema 8



En el Esquema 8, el compuesto de fórmula general (12) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido)

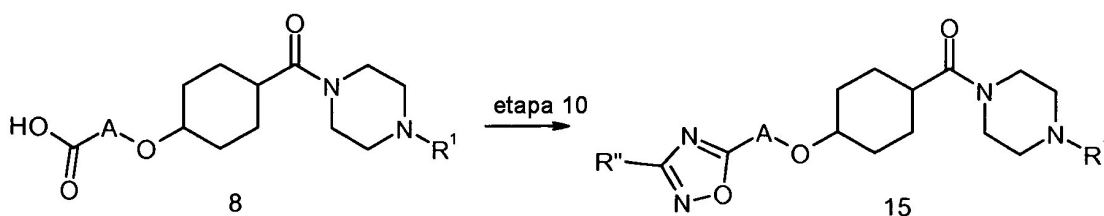
puede hacerse reaccionar con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (13) (etapa 8). Entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 8 se incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, N,N-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, y similares, más preferentemente trietilamina. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 8 se incluyen THF, dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, 1,2-dimetoxietano, y similares, más preferentemente etanol. La temperatura de reacción de la etapa 8 se encuentra comprendida en el intervalo de entre 20°C y 200°C, preferentemente de entre 20°C y 100°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 9



En el esquema anteriormente indicado, el compuesto de fórmula general (13) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con un éster en presencia de una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (14) (R'' es un grupo alquilo opcionalmente sustituido) (etapa 9). Entre las bases adecuada para la utilización en la etapa 9 se incluyen terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, carbonato sódico,

carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico y similares, más preferentemente hidruro sódico. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 9 se incluyen THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, más preferentemente THF. La temperatura de reacción de la etapa 9 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0°C y 150°C, preferentemente de entre 20°C y 100°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 10

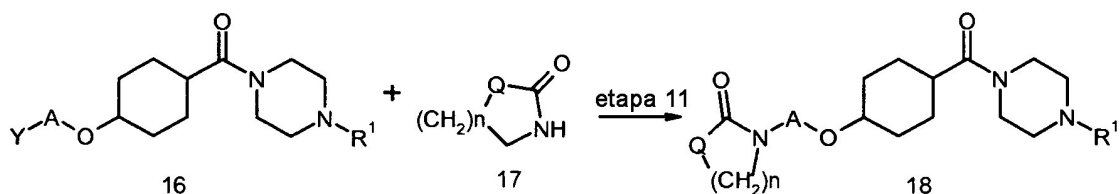
10

En el Esquema 10, el compuesto de fórmula general (8) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con 1,1'-carbonil-diimidazol, seguido de un tratamiento con una N-hidroxi-alquilamidina y una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (15) (R'' es un grupo alquilo opcionalmente sustituido) (etapa 10). Entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 10 se incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico y similares, más preferentemente hidruro sódico. Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 10 se incluyen THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, más preferentemente THF. La temperatura de reacción de la etapa 10 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de

20
25

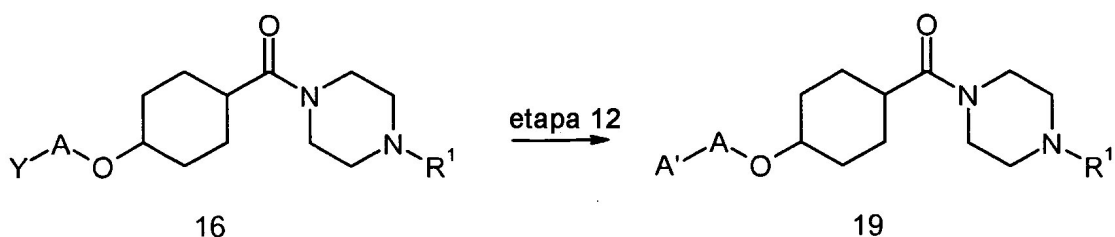
entre 0°C y 150°C, preferentemente de entre 20°C y 100°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 11



5 En el Esquema 11, el compuesto de fórmula general (16) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, Y es un grupo halógeno, o un grupo trifluorometano-sulfoniloxi) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula general (17) (Q es CH₂, O, N-R³, n es 0 a 3, R³ es
10 hidrógeno o un grupo alquilo inferior) en presencia de cobre, y una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (18) (etapa 11). Entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 11 se incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato
15 sódico y similares, más preferentemente carbonato potásico. La temperatura de reacción de la etapa 11 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0°C y 250°C, preferentemente de entre 20°C y 200°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la
20 condición de que transcurra la reacción.

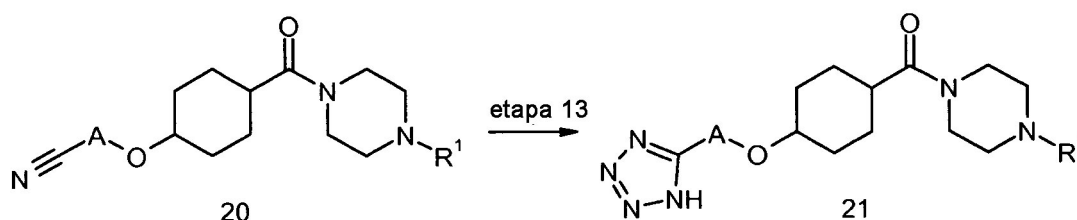
Esquema 12



En el esquema anteriormente indicado, el compuesto de fórmula general (16) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido), Y es un grupo halógeno, o un grupo trifluorometano-sulfoniloxi) puede hacerse reaccionar
5 con un aril-estanano o un hetaril-estanano en presencia de un catalizador de paladio, proporcionando un compuesto de fórmula general (19) (A' es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) (etapa 12). Entre los catalizadores de paladio adecuados para la utilización en la
10 etapa 12 se incluyen dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_2\text{-CHCl}_3$, acetato de paladio, cloruro de paladio, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio, y similares, más
15 preferentemente dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 12 se incluyen DMF, DMA, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetonitrilo y similares, más preferentemente THF. La
20 temperatura de reacción de la etapa 12 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0°C y 200°C, preferentemente de entre 20°C y 150°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

25 Además, el compuesto de fórmula general (16) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, Y es un grupo halógeno, o un grupo trifluorometano-sulfoniloxi) puede hacerse reaccionar con un ácido arilborónico, un ácido heteroarilborónico, un éster de ácido arilborónico, o un

éster de ácido heteroarilborónico, en presencia de catalizador de paladio y una base, proporcionando un compuesto de fórmula general (19) (A' es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) (etapa 12). En este caso, entre los catalizadores de paladio adecuados para la utilización en la etapa 12 se incluyen dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_2\text{-CHCl}_3$, acetato de paladio, cloruro de paladio, cloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio, y similares, más preferentemente tetraquis-(trifenilfosfina)paladio. En este caso, entre las bases adecuadas para la utilización en la etapa 12 se incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, y similares, más preferentemente carbonato sódico. En este caso, entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 12 se incluyen DMF, DMA, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetonitrilo, agua, y similares, la mezcla, más preferentemente tolueno-agua. En este caso, la temperatura de reacción de la etapa 12 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0°C y 200°C, preferentemente de entre 20°C y 150°C, aunque no se encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Esquema 13

En el Esquema 13, el compuesto de fórmula general (20) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) puede hacerse reaccionar con una azida sódica, una combinación de azida sódica e hidrocloreuro de trietilamina, 5 azidotributilestano o una combinación de trimetilsililazida y óxido de di-n-butilestano, proporcionando un compuesto de fórmula general (21) (A es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) (etapa 13). Entre los solventes adecuados para la utilización en la etapa 13 se incluyen 10 THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, y similares, más preferentemente tolueno. La temperatura de reacción de la etapa 13 anteriormente proporcionada se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0°C y 200°C, preferentemente de entre 20°C y 150°C, aunque no se 15 encuentra específicamente limitada con la condición de que transcurra la reacción.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de 20 enfermedades que se encuentran asociadas a la modulación de los receptores de H3.

En el presente contexto, la expresión "enfermedades asociadas a la modulación de los receptores de H3" se refiere a enfermedades que pueden tratarse y/o impedirse 25 mediante la modulación de los receptores de H3. Dichas enfermedades comprenden, aunque sin limitación, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada a la edad, alteraciones cognitivas

leves, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, ictus, mareo, esquizofrenia, depresión, adicción, mareo por movimiento y trastornos del sueño, incluyendo narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

10 En un aspecto preferente, la expresión "enfermedades asociadas a la modulación de los receptores de H3" se refiere a obesidad, síndrome metabólico (síndrome X) y otros trastornos de la alimentación, resultan especialmente preferente la obesidad.

15 Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se ha definido anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20 Además, la invención se refiere a compuestos tal como se ha definido anteriormente para la utilización como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la modulación de los receptores de H3.

25 En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la modulación de los receptores de H3, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I en un

ser humano o animal. Resulta preferente un método para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

La invención se refiere además a la utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido
5 anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la modulación de los receptores de H3.

Además, la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido
10 anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la modulación de los receptores de H3. Resulta preferente la utilización de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos
15 destinados al tratamiento y/o prevención de la obesidad.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que también recibe tratamiento
20 con un inhibidor de lipasa y particularmente, en el que el inhibidor de lipasa es el orlistat.

Un objetivo preferente adicional de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o prevención de la obesidad y los trastornos relacionados con
25 la obesidad, que comprende a administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o de trastornos de la

alimentación, de manera que conjuntamente proporcionan un alivio efectivo. Entre otros fármacos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agentes anorécticos, inhibidores de lipasa, inhibidores selectivos de la
5 recaptación de serotonina (SSRI) y agentes que estimulan el metabolismo de la grasa corporal. Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriormente indicados pueden comprender la administración separada, secuencial o simultánea.

10 La expresión "inhibidor de lipasa" se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo, el orlistat y la lipstatina tal como se describe en la patente US n° 4.598.089 son potentes
15 inhibidores de las lipasas. La lipstatina es un producto natural de origen microbiano, y el orlistat es el resultado de una hidrogenación de la lipstatina. Entre otros inhibidores de lipasa se incluyen una clase de compuesto denominada comúnmente panclicinas. Las panclicinas son
20 análogos del orlistat (Mutoh *et al.*, 1994). La expresión "inhibidor de lipasa" también se refiere a inhibidores de lipasa unidos a polímero, por ejemplo tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO n° 99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros se
25 caracterizan porque han sido sustituidos con uno o más grupos que inhiben las lipasas. La expresión "inhibidor de lipasa" también comprende las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. La expresión "inhibidor de lipasa" preferentemente se refiere a la

tetrahidrolipstatina. Resulta especialmente preferente la administración de un compuesto terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de tetrahidrolipstatina.

La tetrahidrolipstatina (orlistat) es un compuesto conocido que resulta útil para el control o prevención de la obesidad y la hiperlipemia. Ver la patente US n° 4.598.089, publicada el 1 de julio de 1986, que también da a conocer procedimientos para preparar orlistat, y la patente US n° 6.004.996, que da a conocer composiciones farmacéuticas apropiadas. Se describen composiciones farmacéuticas adecuadas adicionales en, por ejemplo, las solicitudes de patente WO n° 00/09122 y WO n° 00/09123. Se dan a conocer procedimientos adicionales para la preparación del orlistat en las solicitudes publicadas de patente europea n° 0 185 359, 0 189 577, 0 443 449 y 0 524 495.

Entre los agentes anorécticos adecuados de utilización en combinación con un compuesto de la presente invención se incluyen, aunque sin limitación, APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axoquina, benzfetamina, bupropión, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortemina, CP945598, cicloxedrina, CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, N-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, metreleptina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina,

fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP7941, SR147778 (Surinabant), extracto vegetal esteroideo (por ejemplo P57) y TM30338 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más preferentemente, los agentes anorécticos son sibutramina, rimonabant y fentermina.

Entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para la utilización en combinación con un compuesto de la presente invención se incluyen fluoxetina, fluovoxamina, paroxetina y sertralina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los agentes adecuados que estimulan el metabolismo de la grasa corporal se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agonista de la hormona del crecimiento (por ejemplo AOD-9604).

La utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que también recibe tratamiento con un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de un inhibidor de lipasa, un agente anoréctico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y un agente que estimula el metabolismo de la grasa corporal, también es un objetivo de la presente invención.

También es un objetivo de la presente invención la utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que también recibe tratamiento

con un inhibidor de lipasa, preferentemente con tetrahidrolipstatina.

Es un objetivo preferente adicional proporcionar un método de tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II
5 (diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM)) en un ser humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa,
10 particularmente, en el que el inhibidor de lipasa es la tetrahidrolipstatina. También es un objetivo de la invención el método tal como se ha descrito anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto según la fórmula I y un inhibidor de lipasa,
15 particularmente la tetrahidrolipstatina.

Es un objetivo preferente adicional proporcionar un método de tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM)) en un ser humano, que comprende la administración de una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antidiabético.

La expresión "agente antidiabético" se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste de:
25 1) agonistas PPAR γ , tales como pioglitazona (Actos) o rosiglitazona (Avandia), y similares; 2) biguanidas, tales como metformina (glucófago), y similares; 3) sulfonilureas, tales como glibenclamida, glimepiridina (Amaryl), glipizida (Glucotrol), glibúrido (DiaBeta), y similares; 4) no

sulfonilureas, tales como nateglínido (Starlix), repaglimida (Prandina), y similares; 5) agonistas PPAR α/γ , tales como GW-2331, y similares; 6) inhibidores de DPP-IV, tales como LAF-237 (vildagliptina), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptina) o GSK23A, y similares; 7) activadores de glucoquinasa, tales como los compuestos dados a conocer en, por ejemplo, la patente WO n° 00/58293 A1, y similares; 8) inhibidores de α -glucosidasa, tales como acarbosa (Precosa) o miglitol (Gliset), y similares.

10 También es un objetivo de la invención es el método descrito anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto según la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antidiabético.

15 La utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la diabetes de tipo II en un paciente que también recibe tratamiento con un agente antidiabético también es un objetivo de la presente invención.

20 Es un objetivo preferente adicional proporcionar un método de tratamiento o prevención de las dislipemias en un ser humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad
25 terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.

La expresión "agente reductor de lípidos" se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste de:
1) secuestradores de ácidos biliares, tales como Colestiramina (Questrán), colestipol (Colestid), y

similares; 2) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como atorvastatina (Lipitor), cerivastatina (Baycol), fluvastatina (Lescol), pravastatina (Pravachol), simvastatina (Zocor), y similares; 3) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ezetimiba, y similares; 4) inhibidores de CETP, tales como torcetrapib, JTT 705, y similares; 5) agonistas de PPAR α , tales como bezafibrato, gemfibrozil (Lopid), fenofibrato (Lipidil), bezafibrato (Bezalip), y similares; 6) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, tales como niacina, y similares; y 7) agonistas de receptores de niacina, tales como ácido nicotínico, y similares.

También es un objetivo de la invención el método descrito anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto según la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.

La utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento según el tratamiento y prevención de dislipemias en un paciente que también recibe tratamiento con un agente reductor de lípidos, también es un objetivo de la presente invención.

Es un objetivo preferente adicional proporcionar un método de tratamiento o prevención de la hipertensión en un ser humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antihipertensivo.

La expresión "agente antihipertensivo" o "agente reductor de la presión sanguínea" se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste de: 1) inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (ACE),
5 incluyendo benazepril (lotensina), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril), moexipril (Univasc), perindopril (Coversum), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), trandolapril (Mavik), y similares; 2) antagonistas del
10 receptor de la angiotensina II, incluyendo candesartán (Atacand), eprosartán (Teveten), irbesartán (Avapro), losartán (Cozaar), telmisartán (Micadisc), valsartán (Diovan), y similares; 3) bloqueantes adrenérgicos (periféricos o centrales), tales como los bloqueantes beta-
15 adrenérgicos, incluyendo acebutolol (Sectrol), atenolol (Tenormin), betaxolol (Querlone), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), metoprolol (Lopressor; Toprol-XL), nadolol (Corgard), penbutolol (Levatol), pindolol (Visken), propanolol (Inderal), timolol (Blockadren), y similares;
20 bloqueantes adrenérgicos alfa/beta, incluyendo carvedilol (Coreg), labetalol (Normodyne), y similares; bloqueantes adrenérgicos alfa-1, incluyendo prazosín (Minipress), doxazosín (Cardura), terazosín (Hytrin), fenoxibenzamina (dibencilina), y similares; bloqueantes adrenérgico-
25 neuronales periféricos, incluyendo guanadrel (Hylorel), guanetidina (Ismelin), reserpina (Serpasil), y similares; bloqueantes adrenérgicos alfa-2, incluyendo α -metildopa (Aldomet), clonidina (Catapres), guanabenz (Wytensin), guanfacina (Tenex), y similares; 4) dilatadores de vasos

sanguíneos (vasodilatadores), incluyendo hidralazina (apresolina), minoxidil (Lonitren), clonidina (Catapres), y similares; 5) bloqueantes de los canales del calcio, incluyendo amlodipina (Norvasc), felodipina (Plendil), 5 isradipina (Dynacirc), nicardipina (Cardina sr), nifedipina (Procardia, Adalat), nisoldipina (Sular), diltiazem (Cardizem), verapamil (Isoptil), y similares; 6) diuréticos, tales como tiazidas y agentes de tipo tiazida, incluyendo hidroclorotiazida (Hydrodiuril, microcida), clorotiazida 10 (Diuril), clortalidona (Hygroton), indapamida (Lozol), metolazona (Mykrox), y similares; diuréticos del asa, tales como bumetanida (Bumex) y furosemida (Lasix), ácido etacrínico (Edecrin), torsemida (Demadex), y similares; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo amilorida 15 (MIdamor), triamtereno (Dyrenium), espironolactona (aldactona), y la tiamenidina (Symcor), y similares; 7) inhibidores de tirosina hidroxilasa, incluyendo metirosina (Demser), y similares; 8) inhibidores de endopeptidasa neutra, incluyendo BMS-186716 (Omapatrilat), UK-79300 20 (Candoxatril), ecadotril (Sinorfán), BP-1137 (Fasidotril), UK-79300 (Sampatrilat), y similares; y 9) antagonistas de endotelina, incluyendo tezosentan (RO0610612), A308165, y similares.

También es un objetivo de la invención el método 25 descrito anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto según la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antihipertensivo.

La utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la hipertensión en un paciente que también recibe tratamiento con un agente antihipertensivo, también
5 es un objetivo de la presente invención.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos presentan propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la
10 presente invención son buenos antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de la histamina 3 (H3R).

Se llevó a cabo el ensayo siguiente con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

Ensayo de unión con ^3H -(R) α -metilhistamina

15 Se llevaron a cabo ensayos de saturación de la unión utilizando HR3-membranas de CHO preparadas tal como se describe en Takahashi K., Tokita S., Kotani H., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307:213-218, 2003.

Se incubó una cantidad apropiada de membrana (60 a 80
20 μg de proteína/pocillo) con concentraciones crecientes de dihidrocloruro de ^3H (R) α -metilhistamina (0,10 a 10 nM). Se determinó la unión no específica utilizando un exceso de 200 veces de dihidrobromuro de (R) α -metilhistamina fría (concentración final: 500 nM). Se llevó a cabo la incubación
25 a temperatura ambiente (en placas de pocillos profundos bajo agitación durante tres horas). El volumen final en cada pocillo era de 250 μl . Tras la incubación se realizó una filtración rápida en filtros GF/B (presumergidos en 100 μl de PEI al 0,5% en Tris 50 mM bajo agitación a 200 rpm

durante dos horas). Se realizó la filtración utilizando un recolector celular y seguidamente las placas de filtros se lavaron cinco veces con tampón de lavado helado que contenía NaCl 0,5 M. Tras la recolección, las placas se secaron a 55°C durante 60 minutos, y después se añadió líquido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros en cada pocillo) y se determinó la cantidad de radioactividad en el filtro en Packard top-counter tras la agitación de las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

10 Tampón de unión: Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, y $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 5 mM, pH 7,4. Tampón de lavado: Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, y $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 5 mM y NaCl 0,5 M, pH 7,4.

Medición indirecta de la afinidad de los agonistas inversos de H3R: doce concentraciones crecientes (comprendidas entre 10 μM y 0,3 nM) de los compuestos seleccionados en todos los casos sometidos a ensayo en experimentos de unión competitiva utilizando membrana de la línea celular humana H3R-CHO. Se incubó una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo aproximadamente 500 cpm de unión a RAMH a K_d , durante 1 hora a temperatura ambiente en 250 μl de volumen final en placas de 96 pocillos en presencia de $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -metilhistamina (concentración final 1 nM= K_d). Se determinó la unión no específica utilizando un exceso de 200 veces de dihidrobromuro de (R) α -metilhistamina frío.

Todos los compuestos se sometieron a ensayo a una única concentración por duplicado. Los compuestos que mostraron una inhibición de [^3H]-RAMH de más del 50% se sometieron a ensayo nuevamente para determinar la IC_{50} en un experimento

de dilución en serie, es decir, a concentraciones separadas por 10 puntos entre $4,6 \times 10^{-6}$ M y $1,0 \times 10^{-9}$ M. El factor de dilución era 1/2,15 para toda la serie. La concentración a la que se obtenía el 50% de inhibición del ligando radioactivo $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -metilhistamina (la IC_{50}) se determinó a partir de la regresión lineal de un gráfico del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición medido para las diferentes concentraciones. Se calcularon las K_i s a partir de IC_{50} basándose en la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W.H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973): $\text{K}_i = \text{IC}_{50} / [1 + \text{D}/\text{K}_d]$, en la que D es la concentración del ligando radioactivo y K_d es la constante de unión para la unión del ligando radioactivo al receptor bajo las condiciones utilizadas en el experimento de competición.

Los compuestos de la presente invención mostraban valores de K_i comprendidos dentro del intervalo de entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 1.000 nM, preferentemente de entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM, y más preferentemente de entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 30 nM. La tabla siguiente muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K_i (nM)
Ejemplo 1	6,5
Ejemplo 13	11,2
Ejemplo 27	28,8
Ejemplo 31	5,6
Ejemplo 42	6,9
Ejemplo 50	4,4

La demostración de las actividades biológicas adicionales de los compuestos de la presente invención puede

llevarse a cabo mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son bien conocidos de la técnica. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos de tipo obesidad, tales como

5 diabetes, síndrome X, o enfermedad aterosclerótica y trastornos relacionados, tales como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, pueden utilizarse los ensayos siguientes.

Método para medir los niveles de glucosa en sangre

Se sangraron ratones db/db (obtenidos de Jackson

10 Laboratories, Bar Harbor, ME) (desde los ojos o la vena de la cola) y se agruparon según los niveles equivalentes medios de glucosa en sangre. Recibieron dosis orales (mediante sonda gástrica en un vehículo farmacéuticamente aceptable) del compuesto de ensayo una vez al día durante 7

15 a 14 días. En este punto se sangraron nuevamente los animales desde los ojos o la vena de la cola y se determinaron los niveles de glucosa en sangre.

Método para medir los niveles de triglicéridos

Se sangraron ratones hApoAI (obtenidos de Jackson

20 Laboratories, Bar Harbor, ME) (desde los ojos o la vena de la cola) y se agruparon según los niveles séricos medios de triglicéridos. Recibieron dosis orales (mediante sonda gástrica en un vehículo farmacéuticamente aceptable) del compuesto de ensayo una vez al día durante 7 a 14 días. Los

25 animales se sangraron nuevamente desde los ojos o la vena de la cola, y se determinaron los niveles séricos de triglicéridos.

Método para medir los niveles de HDL-colesterol

Para determinar los niveles plasmáticos de HDL-colesterol, se sangraron y se agruparon con niveles plasmáticos medios equivalentes de HDL-colesterol. Los ratones recibieron una dosis oral una vez al día de vehículo
5 o de compuesto de ensayo durante 7 a 14 días, y después se sangraron el día siguiente. Se analizó el plasma para HDL-colesterol.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse
10 como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o
15 suspensiones; rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión; o tópicamente, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites.

20 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede realizarse de una manera que resulte familiar para cualquier experto en la materia mediante la reunión de los compuestos indicados de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica
25 conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales portadores adecuados no sólo son materiales portadores inorgánicos, sino también materiales

portadores orgánicos. De esta manera, puede utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, como materiales portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina dura son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, no resultan necesarios portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Son materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Son materiales portadores adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son materiales portadores adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Son materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas, glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

A modo de adyuvantes farmacéuticos se consideran los agentes habituales estabilizadores, conservantes, humectantes y emulsionantes, agentes mejorantes de la consistencia, agentes mejorantes del sabor, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizadores, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes.

La dosis de los compuestos de fórmula I pueden variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad que debe controlarse, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y evidentemente se
 5 ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se considera una dosis diaria de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1.000 mg, especialmente de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dependiendo de la dosis resulta
 10 conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen aproximadamente 0,1 a 500 mg, preferentemente 0,5 a 100 mg, de un compuesto de fórmula I.

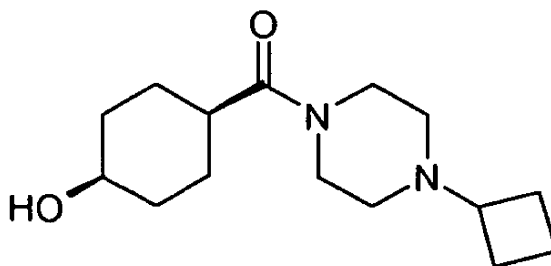
15 Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención en mayor detalle. Sin embargo, no pretenden limitar su alcance en modo alguno.

Ejemplos

Ejemplo 1

20 *Trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona

a) Etapa 1: *cis*(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxí-ciclohexil)-metanona (intermediario 1)



Se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente una mezcla de 214 mg (1,5 mmoles) de ácido *cis*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (disponible comercialmente), 316 mg (1,5 mmoles) de dihidrogenocloruro de 1-(2-ciclobutil)-piperazina (patente WO n° 2004/101546), 572 mg (1,8 mmoles) de TBTU y 751 mg (7,4 mmoles) de DIPEA en 5 ml de DMF. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con agua y solución hipersalina, y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol=9:1. La evaporación de las fracciones de producto agrupadas rindió 300 mg (76%) del compuesto del título en forma de aceite marrón pálido. MS(m/e): 267,1 (MH⁺).

b) Etapa 2: *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona

A una mezcla de 200 mg (0,75 mmoles) de *cis*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona, 133 mg (0,83 mmoles) de 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenol, 241 mg (0,92 mmoles) de trifenilfosfina en 1,5 ml de THF, se añadió gota a gota a 0°C una mezcla de 212 mg (0,92 mmoles) de azodicarboxilato de di-terc-butilo en 1,5 ml de THF, y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol=entre 99:1 y 9:1. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice de recubrimiento de NH₂, eluyendo con CH₂Cl₂ y acetato de etilo=entre 100:0 y 99:2. Las fracciones de producto

agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 35 mg (11%) del compuesto del título. MS(m/e): 410,3 (MH⁺).

Según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, se habían sintetizado derivados piperazinil-carbonil-
5 ciclohexilo adicionales a partir de los materiales de partida respectivos mencionados en la Tabla 1. La Tabla 1 comprende los Ejemplos 2 y 3.

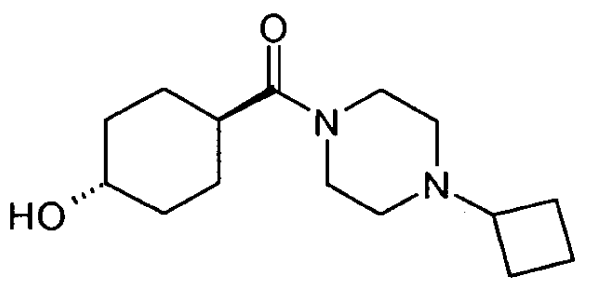
Tabla 1

Ej. n°	PM	Nombre	Materiales de partida	PM observado (MH ⁺)
2	377,9	<i>trans</i> -[4-(6-cloro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona	<i>cis</i> -(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 1) y 2-cloro-5-hidroxipiridina (disponible comercialmente)	378,4
3	377,9	<i>trans</i> -[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona	<i>cis</i> -(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 1) y 5-cloro-2-hidroxipiridina (disponible comercialmente)	378,4

10 Ejemplo 4

Cis-[4-(6-cloro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona

a) Etapa 1: *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 2)



Se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente una mezcla de 500 mg (3,5 mmoles) de ácido *cis*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (disponible comercialmente), 5 739 mg (3,5 mmoles) de dihidrogenocloruro de 1-(2-ciclobutil)-piperazina (patente WO n° 2004/101546), 1,23 g (3,8 mmoles) de TBTU y 1,40 g (13,8 mmoles) de trietilamina en 7 ml de DMF. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución hipersalina, y se evaporó. El 10 residuo se purificó mediante cromatografía de columna en NH₂-gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol=entre 100:0 y 98:2. La evaporación de las fracciones de producto agrupadas rindió 600 mg (65%) del compuesto del título en forma de aceite marrón pálido. MS(m/e): 267,1 (MH⁺).

15 b) Etapa 2: *cis*-[4-(6-cloro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona

Según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, el compuesto del título había sido sintetizado a partir de *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)- 20 metanona y 2-cloro-5-hidroxipiridina. MS(m/e): 378,3 (MH⁺).

Ejemplo 5

Cis-[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona

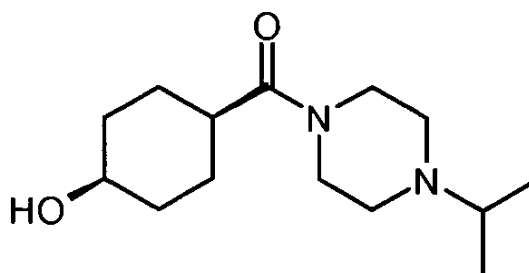
Según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, el 25 compuesto del título había sido sintetizado a partir de

trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona y 5-cloro-2-hidroxipiridina. MS(m/e): 378,3 (MH⁺).

Ejemplo 6

Trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona

a) Etapa 1: *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 3)



Se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente una
mezcla de 428 mg (3,0 mmoles) de ácido *cis*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (disponible comercialmente), 318 mg (1,5 mmoles) de 1-(isopropil)-piperazina (disponible comercialmente), 1,14 g (3,6 mmoles) de TBTu y 900 mg (9 mmoles) de trietilamina en 3 ml de DMF. La mezcla se
purificó mediante cromatografía de columna en sílice,
eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol=9:1. La evaporación de las
fracciones de producto agrupadas rindió 460 mg (61%) del
compuesto del título en forma de aceite marrón pálido.
MS(m/e): 255,2 (MH⁺).

b) Etapa 2: *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona

Según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, el
compuesto del título había sido sintetizado a partir de *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona
y 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenol. MS(m/e): 399,1 (MH⁺).

Según el procedimiento descrito para el Ejemplo 6, se habían sintetizado derivados piperazinil-carbonil-ciclohexilo adicionales a partir de sus materiales de partida respectivos, mencionados en la Tabla 2. La Tabla 2 comprende los Ejemplos 7 a 9.

Tabla 2

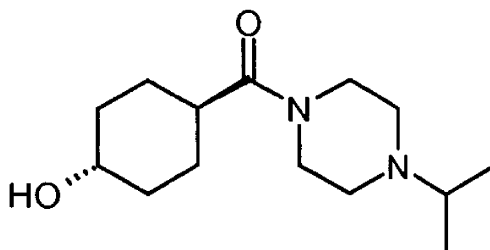
Ej. n°	PM	Nombre	Materiales de partida	PM observado (MH+)
7	414,6	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - [4- (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi) - ciclohexil] - metanona	<i>cis</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario 3) y 4- (1,2,3-tiadiazol-4-il) fenol (disponible comercialmente)	415,2
8	396,5	<i>trans</i> - [4- (4-imidazol-1-il-fenoxi) - ciclohexil] - (4-isopropil-piperazín-1-il) - metanona	<i>cis</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario 3) y 4- (imidazol-1-il) fenol (disponible comercialmente)	397,2
9	397,5	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - [4- (4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi) - ciclohexil] - metanona	<i>cis</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario 3) y 4- (1,2,4-triazol-1-il) fenol (disponible comercialmente)	398,2

Ejemplo 10*Trans*-6-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxil-nicotinonitrilo]

5 A una mezcla de 115 mg (0,43 mmoles) de *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 3) en 1 ml de N,N-dimetilacetamida (DMA), se añadieron 19 mg (0,44 mmoles) de hidruro sódico a temperatura ambiente y se agitaron durante 30 minutos. A la
10 mezcla se añadieron 100 mg (0,72 mmoles) de 6-cloronicotinonitrilo (disponible comercialmente) y se agitaron a 160°C durante 14 horas. La mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó
15 sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol=entre 98:2 y 95:5. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 30 mg (11%) del compuesto del título. MS(m/e): 369,2 (MH⁺).

Ejemplo 11*Trans*-6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxil-nicotinonitrilo]

a) Etapa 1: *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 4)



Una mezcla de 1 g (6,9 mmoles) de ácido *trans*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (disponible comercialmente), 1,07 mg (8,3 mmoles) de 1-(isopropil)-piperazina (disponible
 5 comercialmente), 2,67 g (8,3 mmoles) de TBTU y 1,54 g (15,2 mmoles) de trietilamina en 7 ml de DMF se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La mezcla se purificó mediante cromatografía
 10 de columna en NH₂-gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol=entre 100:0 y 98:2. La evaporación de las fracciones de producto agrupadas rindió 0,9 g (51%) del compuesto del título en forma de aceite marrón. MS(m/e): 255,2 (MH⁺).

b) Etapa 2: *trans*-6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-nicotinonitrilo
 15

A una mezcla de 200 mg (0,79 mmoles) de *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 4) en 1 ml de DMA, se añadieron 42 mg (0,96 mmoles) de hidruro sódico a temperatura ambiente y se agitó
 20 durante 30 minutos. A la mezcla se añadieron 220 mg (1,59 mmoles) de 6-cloronicotinonitrilo (disponible comercialmente) y se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se vertió en solución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con AcOEt. Se lavó la capa orgánica con agua y
 25 solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El

residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 y metanol=entre 98:2 y 95:5. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 33 mg (6%) del compuesto del título. MS(m/e):
5 357,1 (MH^+).

Según el procedimiento descrito para los Ejemplos 10 y 11, se habían sintetizado derivados piperazinil-carbonil-ciclohexilo adicionales a partir de sus materiales de partida respectivos y las condiciones de reacción
10 mencionadas en la Tabla 3. La Tabla 3 comprende los Ejemplos 12 a 27. En la última columna se proporciona el solvente utilizado y la temperatura de reacción.

Tabla 3

Ej. n°	PM	Nombre	Materiales de partida	PM observado (MH ⁺)	Solventes/Temp. (°C)
12	409,5	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - [4- (5-metanosulfonil-metanosulfonil-piridín-2-iloxi) -ciclohexil] -metanona	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario 4) e intermediario 2-bromo-5- (metilsulfonil) - piridina (Bioorg. Med. Chem. Lett. 16(8):2076, 2006)	410,1	DMA/100°C
13	421,5	<i>trans</i> - (4-ciclobutil-piperazín-1-il) - [4- (5-metanosulfonil-metanosulfonil-piridín-2-iloxi) -ciclohexil] -metanona	<i>trans</i> - (4-ciclobutil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario 3) y 2-bromo-5- (metilsulfonil) -piridina	422,2	DMA/160°C
14	400,5	<i>trans</i> -6- [4- (4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil) -ciclohexiloxi] -N-metil-nicotinamida	<i>trans</i> - (4-ciclobutil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario 3) y piridincarboxamida (J. Org. Chem. 71(5):2000, 2006)	401,2	DMA/160°C
15	414,5	<i>trans</i> -6- [4- (4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil) -ciclohexiloxi] -N,N-dimetil-nicotinamida	<i>trans</i> - (4-ciclobutil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario	415,2	DMA/160°C

16	365, 9	<i>trans</i> -[4-(5-cloropiridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona	3) y 6-cloro-N,N-dimetil-3-piridincarboxamida (patente JP n° 1989/102064)	366, 1	DMA/200 °C (reactor de microondas)
17	458, 3	<i>trans</i> -[4-(6-yodo-piridazín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona	<i>trans</i> -(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 4) y 2,5-diclopíridina (disponible comercialmente)	459, 0	DMA/180 °C (reactor de microondas)
18	410, 3	<i>trans</i> -[4-(5-bromo-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona	<i>trans</i> -(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 4) y 3,6-diyodopiridazina (J. Med. Chem. 42:669, 1999)	412, 1	DMA/200 °C (reactor de microondas)
19	368, 5	<i>trans</i> -5-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piridín-2-	<i>trans</i> -(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-	369, 1	DMA/160 °C

		carbonitrilo	metanona (intermediario 3) y 5-cloro-2-cianopiridina (disponible comercialmente)		
20	422, 4	<i>trans</i> -[4-(6-bromo-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona	<i>trans</i> -(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 3) y 2-bromo-5-fluoropiridina (disponible comercialmente)	422, 1	DMA/160 °C
21	361, 5	<i>trans</i> -(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(5-fluoro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-metanona	<i>trans</i> -(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 3) y 3,5-difluoropiridina (disponible comercialmente)	362, 2	DMA/160 °C
22	356, 5	<i>trans</i> -5-[4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piperidín-2-carbonitrilo	<i>trans</i> -(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 4) y 5-cloro-2-cianopiridina (disponible comercialmente)	357, 2	DMA/200 °C (reactor de microondas)

23	399, 5	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - [4- (6-trifluorometil-piridín-3-iloxi) -ciclohexil] - metanona	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario (trifluorometil)piridina (disponible comercialmente))	400, 2	DMA/200 °C (reactor de microondas)
24	399, 5	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - [4- (5-trifluorometil-piridín-2-iloxi) -ciclohexil] - metanona	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario (trifluorometil)piridina (disponible comercialmente))	400, 3	DMA/190 °C (reactor de microondas)
25	433, 9	<i>trans</i> - [4- (3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-iloxi) -ciclohexil] - (4-isopropil-piperazín-1-il) - metanona	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario (trifluorometil)piridina (disponible comercialmente))	434, 2	DMA (reactor de microondas)
26	417, 4	<i>trans</i> - [4- (3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-iloxi) -ciclohexil] - (4-isopropil-piperazín-1-il) - metanona	<i>trans</i> - (4-isopropil-piperazín-1-il) - (4-hidroxi-ciclohexil) - metanona (intermediario (trifluorometil)piridina (disponible comercialmente))	418, 0	DMA/190 °C (reactor de microondas)

27	394,5	metilamida de ácido <i>trans</i> -2-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxil]-tiazol-4-carboxílico	(trifluorometil)piridina (disponible comercialmente)	395,3	THF:DMA=1:1/100°C
			<i>trans</i> -(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (intermediario 4) y metilamida de ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico		

Ejemplo 28

Trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi-ciclohexil]}-metanona

a) Etapa 1: ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxil-benzoico

A una mezcla de 3,5 g (13,8 mmoles) de *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxiciclohexil)-metanona, 2,35 g (15,4 mmoles) de 4-hidroxibenzoato de metilo, 4,47 g (17,0 mmoles) de trifenilfosfina en 12 ml de THF, se añadió gota a gota a 0°C una mezcla de 3,88 g (16,9 mmoles) de azodicarboxilato de di-terc-butilo en 13 ml de THF, y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y metanol=entre 98:2 y 9:1. Tras la evaporación de los productos agrupados, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂ y MeOH=entre 100:0 y 19:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 1,34 g (25%) de metiléster de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico. Una mezcla de 0,6 g (1,5 mmoles) de metiléster de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico, 42 mg (1,8 mmoles) de hidróxido de litio, 6 ml de THF, 3 ml de agua y 1 ml de metanol se agitó a 80°C durante 16 horas. Tras la evaporación, se acidificó el residuo con solución de ácido hidróclórico 2 N y se evaporó. El precipitado se lavó con agua y se secó, rindiendo 0,56 g (97%) del compuesto del título. MS(m/e): 375 (MH⁺).

b) Etapa 2: terc-butiléster de ácido *trans*-N'-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclilohexiloxi]-benzoil}-hidrazincarboxílico

Una mezcla de 420 mg (0,93 mmoles) de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico, 156 mg (1,18 mmoles) de carbazato de terc-butilo, 272 mg (1,42 mmoles) de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 192 mg (1,42 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 574 mg (5,67 mmoles) de N-metilmorfolina en 10 ml de diclorometano se agitaron durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua y solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con diclorometano y metanol=entre 98:2 y 19:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 0,46 g (cuant.) del compuesto del título. MS(m/e): 489,4 (MH⁺).

c) Etapa 3: hidrazida de ácido *trans*-4-(4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)ciclohexiloxi)-benzoico

Una mezcla de 440 mg (0,90 mmoles) de terc-butiléster de ácido *trans*-N'-(4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoil)-hidrazincarboxílico, 1,53 ml (6,12 mmoles) de ácido hidrocclórico 4 M en solución de 1,4-dioxano y 4 ml de metanol se agitó durante 4 horas a 40°C. La mezcla se evaporó a sequedad, rindiendo 0,44 g del compuesto del título. MS(m/e): 389,2 (MH⁺).

d) Etapa 4: *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

Una mezcla de 100 mg (0,26 mmoles) de hidrazida de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico y 4 ml de ortoacetato de trimetilo se agitó durante 10 minutos a 120°C utilizando un reactor de microondas. Tras la evaporación, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con clorometano y metanol=entre 98:2 y 19:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 15 mg (14%) del compuesto del título. MS(m/e): 413,4 (MH⁺).

Ejemplo 29

Trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

Según los procedimientos descritos para el Ejemplo 28, se sintetizó el compuesto del título a partir de *cis*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxil-ciclohexil)-metanona como material de partida en lugar de *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxil-ciclohexil)-metanona en la etapa 1 del Ejemplo 28. MS(m/e): 425,3 (MH⁺).

Ejemplo 30

Trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

Una mezcla de 80 mg (0,21 mmoles) de hidrazida de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico, 0,04 ml (0,28 mmoles) de anhídrido trifluoracético, 0,05 ml (0,36 mmoles) de trietilamina, y 2 ml de diclorometano se agitaron durante 22 horas a

temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Una mezcla del residuo y 2,0 ml (28 mmoles) de cloruro de tionilo se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt , se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con diclorometano y metanol=entre 98:2 y 19:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 30 mg (31%) del compuesto del título. MS(m/e): 467,3 (MH^+).

Ejemplo 31

Trans-{4-[4-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona

Una mezcla de 100 mg (0,25 mmoles de hidrazida de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico, 0,06 ml (0,57 mmoles) de ácido isobutírico y 2 ml de oxicloruro de fósforo se sometió a reflujo durante 3 horas. A la mezcla se añadió una solución de NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con AcOEt , se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con diclorometano y metanol=entre 98:2 y 19:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 40 mg (35%) del compuesto del título. MS(m/e): 441,1 (MH^+).

Ejemplo 32

Trans-{4-[4-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona

Una mezcla de 80 mg (0,21 mmoles) de hidrazida de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico, 0,02 ml (0,26 mmoles) de ácido ciclopropanocarboxílico y 2 ml de oxicloruro de fósforo se sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla se añadió solución de NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con diclorometano y metanol=entre 98:1 y 19:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 56 mg (56%) del compuesto del título. MS(m/e): 439,4 (MH⁺).

Ejemplo 33

Trans-{4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona

Una mezcla de 60 mg (0,15 mmoles) de hidrazida de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico, 0,02 ml (0,2 mmoles) de ácido piválico y 2 ml de oxicloruro de fósforo se sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla se añadió solución de NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con diclorometano y metanol=entre 98:2 y 19:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 25 mg (36%) del compuesto del título. MS(m/e): 455,4 (MH⁺).

Ejemplo 34

Trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

a) Etapa 1: *trans*-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona

5 A una mezcla de 1,0 g (3,93 mmoles) de *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxiciclohexil)-metanona, 0,515 g (4,3 mmoles) de 4-cianofenol, 1,28 g (4,88 mmoles) de trifenilfosfina en 6 ml de THF, se añadieron 1,11 g (4,82 mmoles) de azodicarboxilato de di-terc-butilo en 6 ml de THF
10 y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo=entre 1:1 y 1:3, después diclorometano y metanol=19:1. Las fracciones de producto agrupadas se
15 evaporaron a sequedad, rindiendo 0,26 g (rendimiento de 19%) del compuesto del título. MS(m/e): 356,2 (MH⁺).

b) Etapa 2: *trans*-N-hidroxi-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzamidina

20 Una mezcla de 0,15 g (0,42 mmoles) de *trans*-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona, 0,118 g (1,69 mmoles) de hidrocloreuro de hidroxilamina, 0,24 ml (1,73 mmoles) de trietilamina en 3 ml de etanol se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad, rindiendo 0,34 g (rendimiento de 84%,
25 pureza de aproximadamente 40%) del compuesto del título. MS(m/e): 389,3 (MH⁺).

c) Etapa 3: *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

A una mezcla de 0,1 g (0,26 mmoles) de *trans*-N-hidroxi-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzamidina y 0,24 g de tamices moleculares 4A en 3 ml de THF, se añadieron 17 mg (0,39 mmoles, pureza de 55%) de hidruro sódico y la mezcla se agitó a 60°C durante 45 minutos. Tras enfriar, se añadió gota a gota 0,1 ml (1,45 mmoles) de acetato de metilo a la mezcla, y ésta se sometió a reflujo durante 5 horas. A continuación, se añadieron a la mezcla 56 mg (1,28 mmoles, pureza de 55%) de hidruro sódico y 1 ml (14,5 mmoles) de acetato de metilo. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano y metanol=entre 98:1 y 19:1, purificando seguidamente con ciclohexano y acetato de etilo:entre 3:1 y 2:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 0,022 g (rendimiento de 20%) del compuesto del título. MS(m/e): 413,4 (MH⁺).

Ejemplo 35

20 *Trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

Según los procedimientos descritos para el Ejemplo 34, se sintetizó el compuesto del título a partir de *cis*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona como material de partida en lugar de *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona en la etapa 1 del Ejemplo 34. MS(m/e): 425,2 (MH⁺).

Ejemplo 36

Trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

Una mezcla de 0,1 g (0,22 mmoles) de ácido *trans*-4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-benzoico y
 5 59 mg (0,36 mmoles) de 1,1'-carbonil-diimidazol en 2 ml de THF se sometió a reflujo durante 16 horas. Tras enfriar, se añadieron 79 mg (1,1 mmoles) de oxima de acetamida y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 horas. A la mezcla se añadieron 29 mg (0,66 mmoles, pureza de 55%) de hidruro
 10 sódico y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. Se evaporó la mezcla. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con diclorometano y
 15 metanol=entre 98:2 y 9:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 40 mg (44%) del compuesto del título. MS(m/e): 413,2 (MH⁺).

Ejemplo 37

Trans-1-{4-[4-(4-isopropil-perazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}piperidín-2-ona

A una mezcla de 1,04 g (4,09 mmoles) de *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona, 1,50 g (6,82 mmoles) de 4-yodofenol, 1,25 g (4,77 mmoles) de trifenilfosfina en 5 ml de THF, se añadieron 1,1 g (4,78
 25 mmoles) de azodicarboxilato de di-terc-butilo a 0°C, y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo= entre 100:0 y 2:1. Las fracciones de

producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 0,67 g (rendimiento de 14%, pureza de aproximadamente 67%) de [4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona. Una mezcla de 100 mg (0,15 mmoles) de [4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona, 87 mg (0,88 mmoles) de 2-piperidona, 41 mg (0,3 mmoles) de carbonato potásico y 37 mg (0,58 mmoles) de cobre se agitó a 175°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo=entre 100:0 y 1:3. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 30 mg (32%) del compuesto del título. MS(m/e): 428,3 (MH⁺).

Ejemplo 38

Trans-1-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-pirrolidín-2-ona

A una mezcla de 0,87 g (3,27 mmoles) de *cis*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-(4-hidroxí-ciclohexil)-metanona, 0,80 g (3,64 mmoles) de 4-yodofenol, 1,05 g (4,00 mmoles) de trifenilfosfina en 20 ml de THF, se añadieron 0,92 g (4,00 mmoles) de azodicarboxilato de di-terc-butilo a 0°C, y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo=entre 100:0 y 2:2. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 0,54 g (rendimiento de 21%, pureza de aproximadamente 65%) de [4-

(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona. Una mezcla de 100 mg de [4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona, 142 mg (1,67 mmoles) de 2-piperidona, 77 mg (0,56 mmoles) de carbonato potásico y 37 mg (1,12 mmoles) de cobre se agitó a 175°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (CH₃CN:HCOOH al 5%-agua, Zorbax Comb Ht 20* 50 mm, 5micro). Se evaporaron las fracciones de producto agrupadas. El residuo se disolvió con NaHCO₃ saturada, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó a sequedad, rindiendo 31 mg (52%) del compuesto del título. MS(m/e): 426,2 (MH⁺).

Según el procedimiento descrito para los Ejemplos 37 y 38, se había sintetizado derivados piperazinil-carbonil-ciclohexilo adicionales a partir de sus materiales de partida respectivos y las condiciones de reacción mencionadas en la Tabla 4. La Tabla 4 comprende los Ejemplos 39 a 46.

Tabla 4

Ej. n°	PM	Nombre	Materiales de partida	PM observado (MH ⁺)
39	427,5	<i>trans</i> -3-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-oxazolidín-2-ona	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona y 2-oxazolidona (disponible comercialmente)	428,2
40	415,5	<i>trans</i> -3-{4-[4-(4-isopropil-	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-	416,2

		piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}oxazolidín-2-ona	ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y 2-oxazolidona (disponible comercialmente)	
41	429,5	<i>trans</i> -4-(4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y morfolín-3-ona (disponible comercialmente)	430,2
42	441,6	<i>trans</i> -4-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona y morfolín-3-ona (disponible comercialmente)	442,2
43	428,6	<i>trans</i> -1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-3-metil-imidazolidín-2-ona	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y 1-metil-2-imidazolidinona (disponible comercialmente)	429,2
44	413,6	<i>trans</i> -1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-pirrolidín-2-ona	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y 2-pirrolidinona (disponible comercialmente)	414,2
45	414,5	<i>trans</i> -1-{6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-	<i>trans</i> -[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-	415,2

		piridín-3-il}- pirrolidín-2-ona	ipierazín-1- il)-metanona y 2-pirrolidinona (disponible comercialmente)	
46	415,5	<i>trans</i> -[4-(5-cloro- piridín-2-iloxi)- ciclohexil]-(4- isopropil- piperazín-1-il)- metanona	<i>trans</i> -[4-(6- yodo-piridazín- 3-iloxi)- ciclohexil]-(4- isopropil- piperazín-1- il)-metanona y 2-pirrolidinona (disponible comercialmente)	416,1

Ejemplo 47*Trans*-1-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona

5 A una mezcla de 1,04 g (4,09 mmoles) de *cis*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-(4-hidroxil-ciclohexil)-metanona, 1,50 g (6,82 mmoles) de 4-yodofenol, 1,25 g (4,77 mmoles) de trifenilfosfina en 5 ml de THF, se añadieron 1,1 g (4,78 mmoles) de azodicarboxilato de di-terc-butilo a 0°C, y se

10 agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo=entre 100:0 y 2:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 0,67

15 g (rendimiento de 14%, pureza de aproximadamente 67%) de [4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona. Una mezcla de 100 mg (0,15 mmoles) de [4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona, 88 mg (0,24 mmoles) de 2-tributilestaniltiazol, 15 mg (0,02

20 mmoles) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y 2

ml de THF se sometió a reflujo durante 8 horas bajo Ar. Se evaporó la mezcla. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo=entre 100:0 y 2:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 33 mg (36%) del compuesto del título. MS(m/e): 414,2 (MH⁺).

Según el procedimiento descrito para el Ejemplo 47, se había sintetizado derivados piperazinil-carbonil-ciclohexilo adicionales a partir de sus materiales de partida respectivos y las condiciones de reacción indicadas en la Tabla 5. La Tabla 5 comprende los Ejemplos 48 a 52.

Tabla 5

Ej. n°	PM	Nombre	Materiales de partida	PM observado (MH ⁺)
48	407,6	<i>trans</i> -(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-2-il-fenoxi)-ciclohexil-metanona]	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil](4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y 2-tributilestanilpiridin a (disponible comercialmente)	408,1
49	407,6	<i>trans</i> -(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-3-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona]	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y 3-tributilestanilpiridin a (disponible comercialmente)	408,1
50	407,6	<i>trans</i> -(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-4-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona]	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y 4-tributilestanilpiridin a (disponible comercialmente)	408,2
51	408,5	<i>trans</i> -(4-isopropil-	2-tributilestanilpirazin	409,1

		piperazín-1-il)-[4-(4-pirazín-2-il-fenoxi)-y ciclohexil]-metanona	a de <i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona (disponible comercialmente)	
52	397,5	(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-oxazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona	<i>trans</i> -[4-(4-yodo-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona y 2-(tri-n-butilestanil)oxazol (disponible comercialmente)	398,1

Ejemplo 53*Trans*-{4-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridín-2-iloxil]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona

5 Una mezcla de 120 mg (0,29 mmoles) de [4-(5-bromo-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona, 69 mg (0,44 mmoles) de ácido 3,4-difluorofenilborónico, 34 mg (0,03 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y 93 mg (0,88 mmoles) de

10 carbonato sódico, 1,5 ml de tolueno y 0,5 ml de agua se sometió a reflujo bajo Ar. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con

15 ciclohexano y acetato de etilo=entre 100:0 y 4:1. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo 22 mg (17%) del compuesto del título. MS(m/e): 444,2 (MH⁺).

Ejemplo 54

20 *Trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona

Una mezcla de 60 mg (0,17 mmoles) de [4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona, 39 mg (0,34 mmoles) de azida de 2-trimetilsililo, 6 mg (0,03 mmoles) de óxido de dibutilestaño y 2 ml de tolueno se
 5 sometió a reflujo durante 14 horas. Se evaporó la mezcla. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con diclorometano y metanol=4:1. Las fracciones de producto se evaporaron a sequedad, rindiendo 14 mg (20%) del compuesto del título. MS(m/e): 399,2 (MH⁺).

10 **Ejemplo A**

Se pueden preparar tabletas recubiertas de películas que contienen los ingredientes siguientes de un modo convencional:

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

15 Se tamizó el ingrediente activo y se mezcló con celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcló el

granulado con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio, y se comprimió, rindiendo núcleos de 120 ó 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacaron con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película
5 anteriormente indicado.

Ejemplo B

Pueden prepararse cápsulas que contienen los ingredientes siguientes de un modo convencional:

Ingredientes	En cada cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

10 Se tamizaron los componentes y se mezclaron y rellenaron cápsulas de tamaño 2 con los mismos.

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden presentar la composición siguiente:

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

15

Ejemplo D

Pueden prepararse cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes siguientes de un modo convencional:

Contenido de cápsula	
Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de soja hidrogenada	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg

Aceite de soja	110,0 mg
Peso del contenido de cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disolvió el ingrediente activo en una fusión caliente de los demás ingredientes y se rellenaron cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado con la mezcla. Las
5 cápsulas de gelatina blanda rellenas se trataron según los procedimientos habituales.

Ejemplo E

Pueden prepararse sobres que contienen los ingredientes siguientes de un modo convencional:

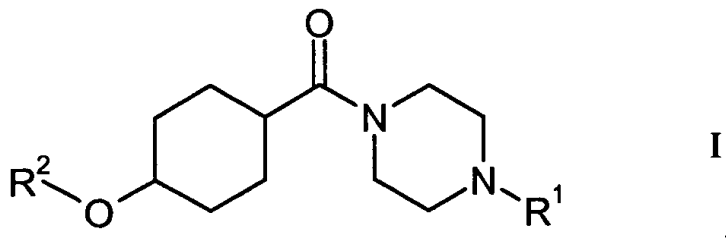
Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvos finos	1.015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1.400,0 mg
Carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnesio	10,0 mg
Aditivos saborizantes	1,0 mg

10

Se mezcló el ingrediente activo con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetil-celulosa sódica y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcló el granulado con estearato de magnesio y se rellenaron sobres
15 con los aditivos saborizantes.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general:



en la que:

- 5 R^1 es alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_7 ,
 R^2 se selecciona de entre fenilo sustituido con un
grupo heteroarilo o heterociclilo, encontrándose
dicho grupo heteroarilo o heterociclilo no
sustituido o sustituido con uno o dos grupos
10 seleccionados independientemente de entre alquilo
 C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 , halógeno, halógeno-
alquilo C_1-C_8 , ciano, alcoxi C_1-C_8 , halógeno-alcoxi
 C_1-C_8 e hidroxialquilo C_1-C_8 , y
heteroarilo, en el que el anillo heteroarilo se
15 encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos
grupos seleccionados independientemente de entre
el grupo que consiste de alquilo C_1-C_8 , halógeno,
halógeno-alquilo C_1-C_8 , ciano, alcoxi C_1-C_8 ,
alquilsulfonilo C_1-C_8 , alquilaminocarbonilo C_1-C_8 ,
20 dialquil- C_1-C_8 -aminocarbonilo, heterociclilo que se
encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos
grupos seleccionados independientemente de entre
alquilo C_1-C_8 , halógeno y oxo, y fenilo que se
encuentra no sustituido o sustituido con uno a
25 tres grupos seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 ,

halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano y alcoxi C₁-C₈,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en
5 la que R¹ es alquilo C₁-C₈.
3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que R¹ es isopropilo.
4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es cicloalquilo C₃-C₇.
- 10 5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 ó 4, en la que R¹ es ciclobutilo.
6. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R² es fenilo sustituido con un grupo heteroarilo o heterociclilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo o heterociclilo
15 no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, oxo, ciano, alcoxi C₁-C₈, halógeno-alcoxi C₁-C₈ e
20 hidroxialquilo C₁-C₈.
7. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R² es fenilo sustituido con un grupo heteroarilo o heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste de
25 tetrazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo e hidazolidinilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo o heterociclilo no sustituido o sustituido

con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, oxo, ciano, alcoxi C₁-C₈, halógeno-alcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈.

- 5 8. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R² es fenilo sustituido con un grupo heteroarilo seleccionados de entre el grupo que consiste de tetrazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, 10 imidazolilo, piridinilo y pirazinilo, encontrándose dicho grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, oxo, ciano, alcoxi C₁-C₈, 15 halógeno-alcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈.
9. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que R² se selecciona de entre el grupo que consiste de [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 20 imidazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5- 25 metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, piridín-2-ilo, piridín-3-ilo, piridín-4-ilo, pirazín-2-ilo, oxazol-2-ilo y tetrazol-5-ilo.

10. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R^2 es fenilo sustituido con un grupo heterociclilo seleccionado de entre el grupo que consiste de piperidinilo, 5 pirrolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo e imidazolidinilo, encontrándose dicho grupo heterociclilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 , halógeno, halógeno-10 alquilo C_1-C_8 , oxo, ciano, alcoxi C_1-C_8 , halógeno-alcoxi C_1-C_8 e hidroxialquilo C_1-C_8 .
11. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 ó 10, en la que R^2 es fenilo sustituido con un grupo heterociclilo seleccionado de 15 entre el grupo que consiste de 2-oxo-piperidín-1-ilo, 2-oxo-pirrolidín-2-ilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, 3-oxo-morfolín-4-ilo y 3-metil-2-oxo-imidazolidín-1-ilo.
12. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R^2 es heteroarilo, en 20 la que el anillo heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógeno-alquilo C_1-C_8 , ciano, alcoxi C_1-C_8 , alquilsulfonilo C_1-C_8 , alquil- C_1-C_8 -25 aminocarbonilo, dialquil- C_1-C_8 -aminocarbonilo, heterociclilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno y oxo, y fenilo que se encuentra no sustituido o

sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano y alcoxi C₁-C₈.

13. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R² es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste de piridilo, piridazinilo y tiazolilo, encontrándose dicho anillo heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano, alcoxi C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, alquil-C₁-C₈-aminocarbonilo dialquil-C₁-C₈-aminocarbonilo, heterociclilo, que es encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, halógeno y oxo, y fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano y alcoxi C₁-C₈.
14. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 13, en la que R² es piridilo o piridazinilo, encontrándose dicho anillo piridilo o piridazinilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, alquil-C₁-C₈-aminocarbonilo, dialquil-C₁-C₈-aminocarbonilo, heterociclilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno o dos grupos

- seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, halógeno y oxo, y fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano y alcoxi C₁-C₈.
- 5
15. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 13, en la que R² es tiazolilo, encontrándose dicho anillo tiazolilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de
- 10 alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano, alcoxi C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, alquil-C₁-C₈-aminocarbonilo, dialquil-C₁-C₈-aminocarbonilo, heteociclilo que se encuentra no sustituido o
- 15 sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₈, halógeno y oxo, y fenol que se encuentra no sustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₈, ciano y
- 20 alcoxi C₁-C₈.
16. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 13, en la que R² se selecciona de entre el grupo que consiste de 6-cloro-piridín-3-ilo, 6-bromo-piridín-3-ilo, 6-ciano-piridín-3-ilo, 6-
- 25 trifluorometil-piridín-3-ilo, 5-fluoro-piridín-3-ilo, 5-bromo-piridín-2-ilo, 5-cloro-piridín-2-ilo, 5-trifluorometil-piridín-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-ilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-ilo, 5-ciano-piridín-2-ilo, 5-metilsulfonil-piridín-2-ilo,

5-metilainocarbonil-piridín-2-ilo, 5-
 dimetilaminocarbonil-piridín-2-ilo, 5-(2-oxo-
 pirrolidín-1-ilo)-piridín-2-ilo, 6-yodo-piridazín-3-ilo
 y 6-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-pirazín-3-ilo.

- 5 17. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la
 que R^2 y el grupo piperazinil-carboxi se encuentran en
 configuración *trans*.
18. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,
 seleccionados de entre el grupo que consiste de:
- 10 *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(4-
 [1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,
trans-[4-(6-cloro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-
 ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,
trans-[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-
 15 ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,
cis-[4-(6-cloro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-
 ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,
cis-[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-
 ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,
 20 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,
trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-
 [1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,
trans-[4-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-(4-
 25 isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-
 [1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,
trans-6-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-
 ciclohexiloxi]-nicotinonitrilo,

- trans*-6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-nicotinonitrilo,
- trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(5-metanosulfonil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-metanona,
- 5 *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(5-metanosulfonil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-metanona,
- trans*-6-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-N-metil-nicotinamida,
- trans*-6-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-N,N-dimetilnicotinamida,
- 10 *trans*-[4-(5-cloro-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- trans*-[4-(6-iodo-piridazín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- 15 *trans*-[4-(5-bromo-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- trans*-5-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piridín-2-carbonitrilo,
- trans*-[4-(6-bromo-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-metanona,
- 20 *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(5-fluoro-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-metanona,
- trans*-5-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piridín-2-carbonitrilo,
- 25 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(6-trifluorometil-piridín-3-iloxi)-ciclohexil]-metanona,
- trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(5-trifluorometil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-metanona,

- trans*-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil]-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- trans*-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridín-2-iloxi)-ciclohexil-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- 5 metilamida de ácido *trans*-2-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-tiazol-4-carboxílico,
- trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,
- trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,
- 10 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,
- trans*-{4-[4-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- 15 *trans*-{4-[4-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- 20 *trans*-{4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
- trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,
- 25 *trans*-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,
- trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

- trans*-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-piperidin-2-ona,
- trans*-1-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-pirrolidín-2-ona,
- 5 *trans*-3-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-oxazolidin-2-ona,
- trans*-3-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-oxazolidin-2-ona,
- trans*-4-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona,
- 10 *trans*-4-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona,
- trans*-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-3-metil-imidazolidin-2-ona,
- 15 *trans*-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-pirrolidín-2-ona,
- trans*-1-{6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piridín-3-il}-pirrolidín-2-ona,
- trans*-1-{6-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-piridazín-3-il}-pirrolidín-2-ona,
- 20 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,
- trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,
- 25 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-3-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,
- trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-4-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-pirazín-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-oxazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

- 5 *trans*-{4-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridín-2-iloxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,
trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 19. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo que consiste de:

trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

- 15 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-(4-ciclobutil-piperazín-1-il)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

- trans*-{4-[4-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-{4-[4-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

- 25 *trans*-{4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-ciclohexil}-(4-isopropil-piperazín-1-il)-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-{4-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenoxi]-ciclohexil}-metanona,

trans-4-{4-[4-(4-ciclobutil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-morfolín-3-ona,

trans-1-{4-[4-(4-isopropil-piperazín-1-carbonil)-ciclohexiloxi]-fenil}-3-metil-imidazolidín-2-ona,

5 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

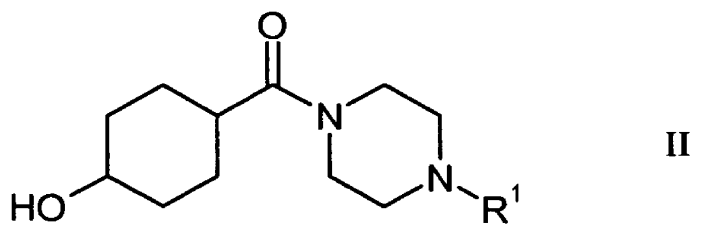
trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-3-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

10 *trans*-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-piridín-4-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona,

trans-(4-isopropil-piperazín-1-il)-[4-(4-pirazín-2-il-fenoxi)-ciclohexil]-metanona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Procedimiento para la preparación de compuestos según
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo el procedimiento:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



20 en la que R¹ es tal como se define en la reivindicación 1,

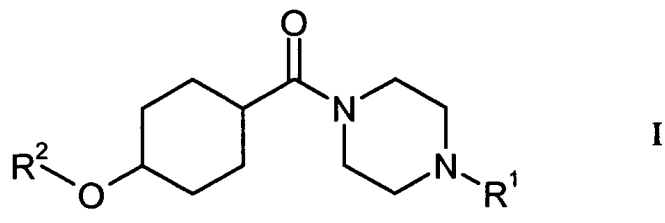
con un alcohol de fórmula III:



en la que R² es tal como se define en la reivindicación 1,

25 en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un azodicarboxilato de

dialquilo, con el fin de obtener un compuesto de fórmula I:

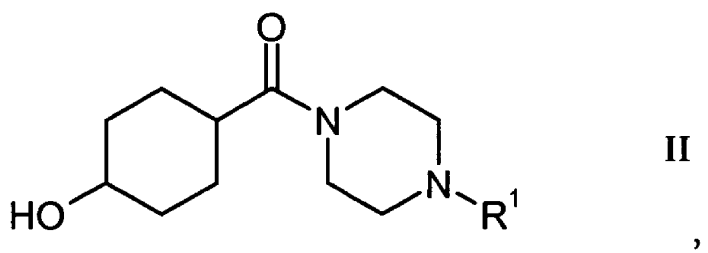


en la que R¹ y R² son tal como se define en la reivindicación 1,

5

y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o, alternativamente,

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10

en la que R¹ es tal como se define en la reivindicación 1,

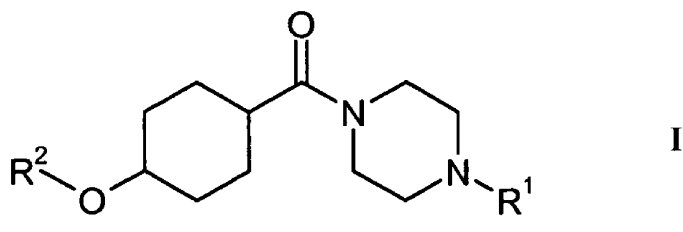
con un compuesto de fórmula IV:



15

en la que R² es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y X es un grupo seleccionado de entre halógeno, nitro, metano-sulfonilo, tolueno-sulfonilo y trifluorometano-sulfonilo, en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula I:

20



en la que R^1 y R^2 son tal como se define en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula I en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

21. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, así como un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 22. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 21 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la modulación de los receptores de H3.
23. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización como sustancias terapéuticamente activas.
- 15 24. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian a la modulación de los receptores de H3.
- 20 25. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.
- 25 26. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización como

sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o prevención de la obesidad en un paciente que también recibe tratamiento con un inhibidor de lipasa.

27. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II en un paciente que también recibe tratamiento con un agente antidiabético.
28. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o prevención de la dislipemia en un paciente que también recibe tratamiento con un agente reductor de lípidos.