

PETITORIO



REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
 Radicación: 03003526.5
 Fecha: 2005-08-10 13:14:24
 Transmite: 611 PCT-PATENT 379 FASE NAC 411 PRECENTRO
 Dependencia: 2004 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 Folios: 161

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 17-09-05

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ALBERATI-GIANI, Daniela; CECCARELLI, Simona, Maria; PINARD,
Emmanuel y STALDER, Henri.

Dirección: Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen; Offenburgerstrasse 29, CH-4057
Basel; 7 Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf y St. Johannis-Ring 145, CH-4056 Basel.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/001211

Fecha: 10/02/04

Publicación Internacional No. WO 2004/072034 A1

Fecha: 26/08/04

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/58

A61P25/18. ; A61K31/44.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

17/02/03

(31) Número de Solicitud

03003526.5

⑨

Comprobante de Pago No. 05-56,995

Fecha: Agosto 1 de 2005

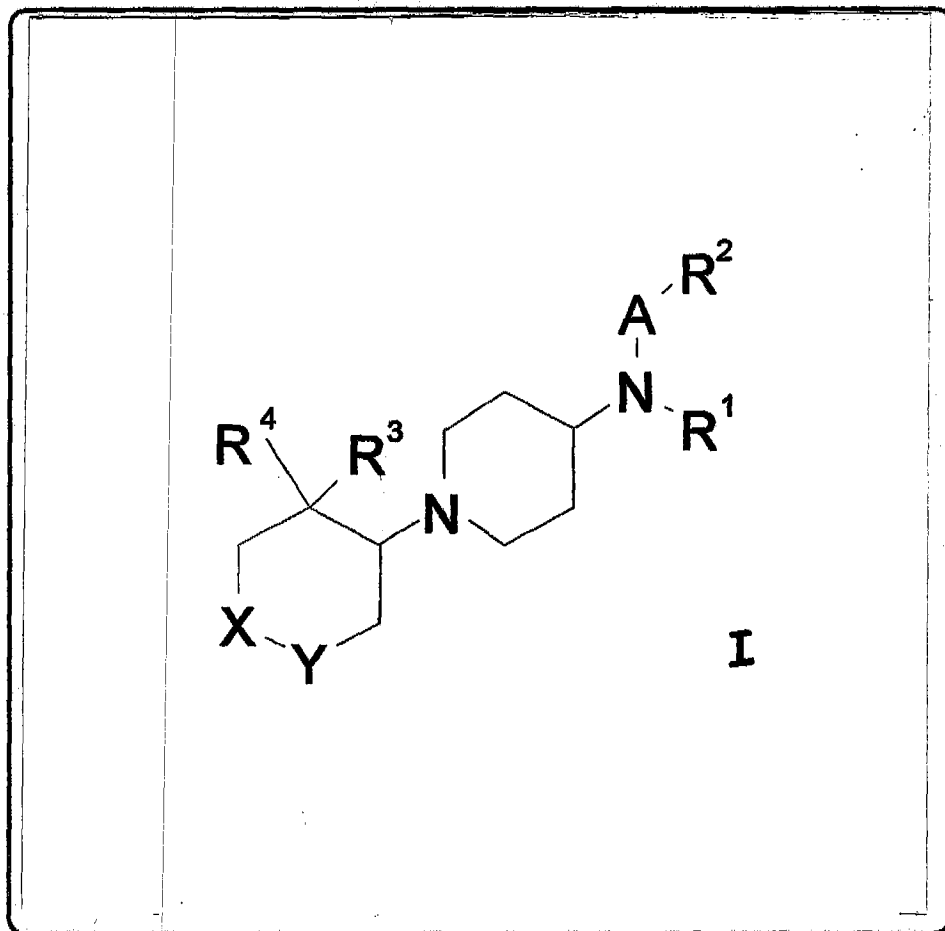
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03000465 00000000
Fecha (AMD): 2005-08-12 10:14:04
Tramite : 011 PCN-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 56,995
FECHA : AGOSTO 1 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36588898	01/08/2005	5,340,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 443,000.00
	TOTAL : \$ 443,000.00

QUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RECEBIBLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certifico

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

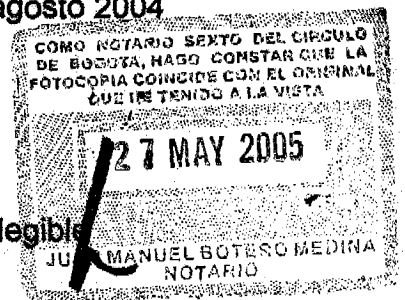
Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uricoechea T.
María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with all the powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al fin de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. Peter Kuster

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland

Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strehel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

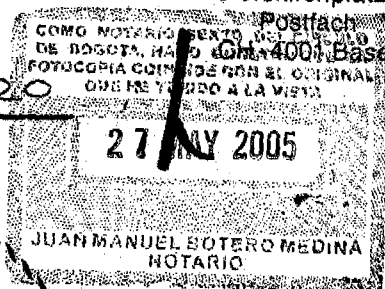
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12

Alto. Procl. 4 No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Viague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by *P. Kuch*
3. in his/her function as *all. Moller*
4. and certified by the seal of the *Gander*

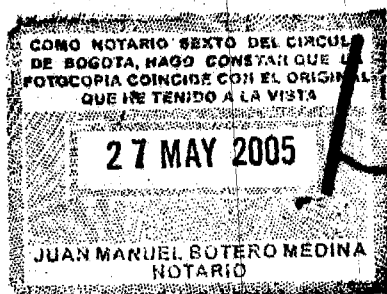
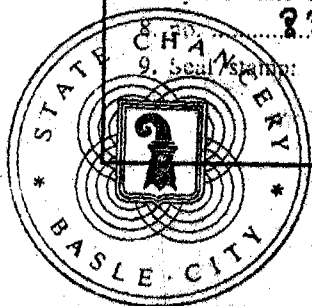
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 13 226

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *P*



*Folio 8 exto 2
9410 target
a*

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS			
	Dependencia: <i>Industrial</i>	Fecha: <u>2005</u> / <u>08</u> / <u>12</u> AAAA MM DD	Recorrido:	
Tipo de Radicación:	Entrada: ☐	Salida: ☐	Traslado: ☐	Convenio: ☐
Radicador:	Planilla:			(Empty space for signature or stamp)

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	050304405-00000000	2Folios	4
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1.	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Hoja con imagen y sobre del mismo folio

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 - 5o. PISO

APARTADO AEREO 12804

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA - COLOMBIA S.A.

E. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2004/001211

ARTE FINAL (1)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/001211

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D211/58 A61K31/4468 C07D409/12 C07D401/08 C07D405/04
C07D413/12 C07D413/14 A61P25/18

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/81308 A (MADDAFORD SHAWN P; SLASSI ABDELMALIK (CA); TSE HOY LUN ALLAN (CA); FR) 1 de Noviembre de 2001 (2001-11-01) el documento completo	1-25
A	WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 de Septiembre de 1999 (1999-09-10) el documento completo	1-25
P, A	WO 03/013527 A (SCHERING CORP) 20 de Febrero de 2003 (2003-02-20) el documento completo	1-25

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

- 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular
- 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional
- 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)
- 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios
- 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

- 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
- 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
- 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
- '&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

25 de Junio de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

02/07/2004

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lauro, P

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/001211

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0181308 A	01-11-2001	AU 5454601 A	07-11-2001
		WO 0181308 A2	01-11-2001
		CA 2406652 A1	01-11-2001
		EP 1296950 A2	02-04-2003
		US 2003176461 A1	18-09-2003
WO 9945011 A	10-09-1999	AU 3254499 A	20-09-1999
		BG 104686 A	30-04-2001
		BR 9907953 A	24-10-2000
		CA 2322136 A1	10-09-1999
		CN 1291984 T	18-04-2001
		EE 200000483 A	15-02-2002
		WO 9945011 A1	10-09-1999
		EP 1058684 A1	13-12-2000
		HR 20000524 A1	28-02-2001
		HU 0101281 A2	28-09-2001
		JP 2002505332 T	19-02-2002
		NO 20004432 A	02-11-2000
		PL 342818 A1	02-07-2001
		SK 13092000 A3	12-03-2001
		TR 200002570 T2	21-12-2000
WO 03013527 A	20-02-2003	CA 2455861 A1	20-02-2003
		EP 1411944 A1	28-04-2004
		WO 03013527 A1	20-02-2003
		US 2003216380 A1	20-11-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001211

10

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/58 A61K31/4468 C07D409/12 C07D401/08 C07D405/04 C07D413/12 C07D413/14 A61P25/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/81308 A (MADDAFORD SHAWN P ; SLASSI ABDELMALIK (CA); TSE HOI LUN ALLAN (CA); FR) 1 November 2001 (2001-11-01) the whole document	1-25
A	WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 September 1999 (1999-09-10) the whole document	1-25
P,A	WO 03/013527 A (SCHERING CORP) 20 February 2003 (2003-02-20) the whole document	1-25
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 June 2004		Date of mailing of the international search report 02/07/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 940-3016		Authorized officer Lauro, P

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/001211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0181308	A 01-11-2001	AU 5454601 A WO 0181308 A2 CA 2406652 A1 EP 1296950 A2 US 2003176461 A1	07-11-2001 01-11-2001 01-11-2001 02-04-2003 18-09-2003
WO 9945011	A 10-09-1999	AU 3254499 A BG 104686 A BR 9907953 A CA 2322136 A1 CN 1291984 T EE 200000483 A WO 9945011 A1 EP 1058684 A1 HR 20000524 A1 HU 0101281 A2 JP 2002505332 T NO 20004432 A PL 342818 A1 SK 13092000 A3 TR 200002570 T2	20-09-1999 30-04-2001 24-10-2000 10-09-1999 18-04-2001 15-02-2002 10-09-1999 13-12-2000 28-02-2001 28-09-2001 19-02-2002 02-11-2000 02-07-2001 12-03-2001 21-12-2000
WO 03013527	A 20-02-2003	CA 2455861 A1 EP 1411944 A1 WO 03013527 A1 US 2003216380 A1	20-02-2003 28-04-2004 20-02-2003 20-11-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de Agosto de 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/072034 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: **C07D 211/58**,
A61K 31/4468, **C07D 409/12**, **401/08**, **405/04**, **413/12**,
413/14, **A61P 25/18**

(21) Número de Solicitud Internacional: **PCT/EP2004/001211**

(22) Fecha de Registro Internacional:
10 de Febrero de 2004
(10.02.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
03003526.5 17 de Febrero de 2003 (17.02.2003) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): **F. HOFFMANN-LA
ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): **ALBERATI-GIANI, Daniela** [IT/CH];
Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen (CH).
CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH];
Offenburgerstrasse 29, CH-4057 Basel (CH).
PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujol,
F-68480 Linsdorf (FR). **STALDER, Henri** [CH/CH];
St. Johannis-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agente: **POPPE, Regina**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel
(CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada
tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

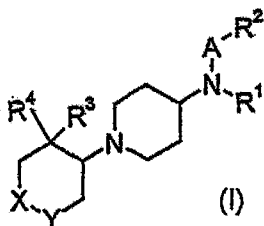
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada
tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general (I) en la que R¹ es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo sin
sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo
inferior, alcoxi inferior, -OCF₃, halógeno, -NR'R'' o trifluorometilo, o
es heteroarilo; R² es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo, sin sustituir o
sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior,
alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, -NR'R'' e
hidroxi, o por un grupo heteroarilo, o es heteroarilo, sin sustituir o
sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y
halógeno; R³ es heteroarilo o es arilo sin sustituir o sustituido por
halógeno o alquilo inferior; R⁴ es hidrógeno o hidroxi; A es -S(O)₂- o
-C(O)-; X, Y con independencia entre sí son -CH₂- o -O-, con la
condición de que X e Y no sean simultáneamente -O; R'R'' con
independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o -C(O)- alquilo
inferior; n es 0, 1 o 2; y a sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables de los mismos. Estos compuestos pueden utilizarse para el
tratamiento de psicosis, dolor, disfunciones de la memoria y del
aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que
los procesos cognitivos están desequilibrados, por ejemplo los
trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/072034 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/58,
A61K 31/4468, C07D 409/12, 401/08, 405/04, 413/12,
413/14, A61P 25/18

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/001211

(22) International Filing Date: 10 February 2004 (10.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03003526.5 17 February 2003 (17.02.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALBERATI-GI-
ANI, Daniela [IT/CH]; Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen
(CH). CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH]; Of-
fenburgerstrasse 29, CH-4057 Basel (CH). PINARD,
Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf
(FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johannis-Ring 145,
CH-4056 Basel (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

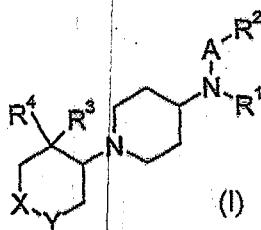
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERIDINE-BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES



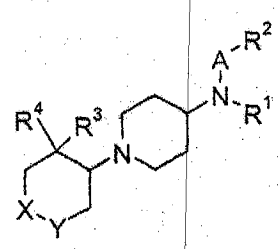
(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the general formula (I) wherein R¹ is lower alkyl, -(CH₂)_n-aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -OCF₃, halogen, -NR'R'' or trifluoromethyl, or heteroaryl; R² is lower alkyl, -(CH₂)_n-aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, -NR'R'', hydroxy, or by a heteroaryl group, or is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or halogen; R³ is heteroaryl or is aryl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl; R⁴ is hydrogen or hydroxy; A is -S(O)₂- or -C(O)-; X, Y are independently from each other -CH₂- or -O-, with the proviso that X and Y are not simultaneously -O-; R'R'' are independently from each other hydrogen, lower alkyl or -C(O)-lower alkyl; n is 0, 1 or 2; and to pharmaceutically

acceptable acid addition salts thereof. The compounds may be used for the treatment of psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

WO 2004/072034 A1

los mismos.

2. Compuestos de la fórmula



IA

5

según la reivindicación 1, en los que

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

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

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

R⁴ es hidrógeno o hidroxilo;

A es -S(O)₂- o -C(O)-;

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

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

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

25

4. Compuestos según la reivindicación 3, que son:

(+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-pipe-

ridin-4-il]-bencenosulfonamida,

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

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

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

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

10 (+/-)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida o

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

5. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que
15 X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-C(O)-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidrógeno.

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

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

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

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

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

7. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que
X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-C(O)-$, R^3 es fenilo sin susti-

18
tuir y R⁴ es hidroxil.

8. Compuestos según la reivindicación 7, que son:

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

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

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

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

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

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

10. Compuestos según la reivindicación 9, que son:

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

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

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

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

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

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

il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

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

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

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

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

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

11. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-S(O)_2-$, R^3 es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo y R^4 es hidroxi.

15 12. Compuestos según la reivindicación 11, que son:

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

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

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

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

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

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

namida.

13. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxí.

5 14. Un compuesto según la reivindicación 13, que es: (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida.

15 15. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxí.

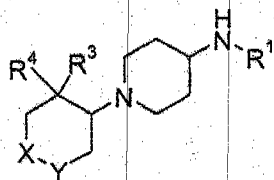
16. Un compuesto según la reivindicación 15, que es: (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida.

15 17. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^3 es heteroarilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior.

20 18. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^2 es heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior o halógeno y R^4 es hidrógeno.

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

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



25

con un compuesto de la fórmula

en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos resultantes en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

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

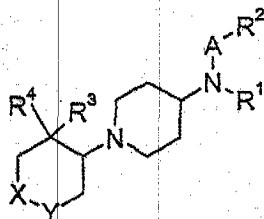
25. La invención tal como se ha descrito.

23

26

Claims

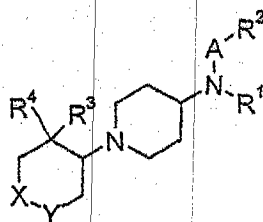
1. Compounds of formula



wherein

- 5 R^1 is lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, $-OCF_3$, halogen, $-NR'R''$ or trifluoromethyl, or is heteroaryl;
- 10 R^2 is lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, $-NR'R''$, hydroxy, or by a heteroaryl group, or is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or halogen;
- R^3 is heteroaryl or is aryl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl;
- R^4 is hydrogen or hydroxy;
- 15 A is $-S(O)_2-$ or $-C(O)-$;
- X, Y are independently from each other $-CH_2-$ or $-O-$, with the proviso that X and Y are not simultaneously $-O-$;
- $R'R''$ are independently from each other hydrogen, lower alkyl or $-C(O)$ -lower alkyl;
- n is 0, 1 or 2;
- 20 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of formula



1A

5 in accordance with claim 1, wherein

R^1 is lower alkyl, benzyl or is phenyl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

10 R^2 is lower alkyl, benzyl, thiophenyl or is phenyl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, nitro, amino, hydroxy or $-NHC(O)$ -lower alkyl;

R^3 is pyridin-3-yl, pyridin-4-yl or is phenyl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl;

R^4 is hydrogen or hydroxy;

15 A is $-S(O)_2-$ or $-C(O)-$;

X, Y are independently from each other $-CH_2-$ or $-O-$, with the proviso that X and Y are not simultaneously $-O-$;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-CH_2-$, A is $-S(O)_2-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydrogen.

4. Compounds according to claim 3, which are

(+/-)-3,4-dichloro-N-phenyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-benzenesulfonamide,

(+/-)-4-methoxy-N-(3-methoxy-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-benzenesulfonamide,

25 (+/-)-4-methoxy-N-phenyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-

benzenesulfonamide,
 (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-
 benzenesulfonamide,
 (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-4-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-
 5 benzenesulfonamide,
 (+/-)-4-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-(3-trifluoromethyl-
 phenyl)-benzenesulfonamide or
 (+)-4-methoxy-N-phenyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-
 benzenesulfonamide.

10 5. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydrogen.

6. Compounds according to claim 5, which compounds are
 (+/-)-3-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-*p*-tolyl-benzamide,
 (+/-)-4-fluoro-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-*p*-tolyl-benzamide,
 15 (+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-
 trifluoromethyl-benzamide or
 (+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-3-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-
 benzamide.

20 7. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydroxy.

8. Compounds according to claim 7, which are
 (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-
 methoxy-benzamide,
 (+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-
 25 methoxy-benzamide,
 (+/-)-4-fluoro-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-*p*-tolyl-
 benzamide,
 (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-(3-methoxy-
 phenyl)-benzamide or
 30 (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-methoxy-N-*p*-tolyl-
 benzamide.

9. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 is unsubstituted phenyl or phenyl, substituted by chloro, fluoro or methyl, and R^4 is hydroxy.

10. Compounds according to claim 9, which are

- (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
(+)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-
5 benzenesulfonamide,
(+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
10 (+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-*o*-tolyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-
15 methoxy-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-(3-methoxy-phenyl)-benzenesulfonamide,
20 (+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-(3-methoxy-phenyl)-benzenesulfonamide or
(+/-)-N-[*trans*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide.

11. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is
25 $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 is pyridin-3-yl or pyridin-4-yl and R^4 is hydroxy.

12. Compounds according to claim 11, which are

- (+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-
30 phenyl-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide,
35 (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-(3-

trifluoromethyl-phenyl)-benzenesulfonamide or

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzenesulfonamide.

13. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X is $-\text{CH}_2-$, Y is $-\text{O}-$, A is
5 $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydroxy.

14. A compound according to claim 13, which is
(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide.

15. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X is $-\text{CH}_2-$, Y is $-\text{O}-$, A is
10 $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydroxy.

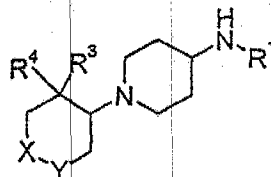
16. A compound according to claim 15, which is
(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-piperidin-4-yl]-3-methoxy-benzamide.

17. Compounds according to claim 1, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is
15 $-\text{C}(\text{O})-$ and R^3 is heteroaryl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl.

18. Compounds according to claim 1, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is
 $-\text{C}(\text{O})-$, R^2 is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or halogen and R^4 is hydrogen.

19. Processes for preparation of compounds of formula I in accordance with claim
20 1, which process comprises

a) reacting a compound of formula



with a compound of formula



25 in the presence of a base and/or a proton scavenger

to a compound of formula

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

32

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21508	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/001211	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10.02.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.02.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D211/58, A61K31/4468, C07D409/12, C07D401/08, C07D405/04, C07D413/12, C07D413/14, A61P25/18		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 06.08.2004	Fecha de terminación de este reporte 07.01.2005	
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Lauro, P Teléfono No. +49 89 2399-8288	

35

PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 17-09-05

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP 53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ALBERATI-GIANI, Daniela; CECCARELLI, Simona, María; PINARD, Emmanuel y STALDER, Henri. Dirección: Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen; Offenburgerstrasse 29, CH-4057 Basel; 7 Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf y St. Johannis-Ring 145, CH-4056 Basel. Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/001211</u> Fecha: <u>10/02/04</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/072034 A1</u> Fecha: <u>26/08/04</u>			
6 Título (54) "DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 211/58</u> <u>A61P25/18</u> , <u>A61K31/44</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 17/02/03	(31) Número de Solicitud 03003526.5
9 Comprobante de Pago No. <u>05-56,995</u> Fecha: <u>Agosto 1 de 2005</u>			

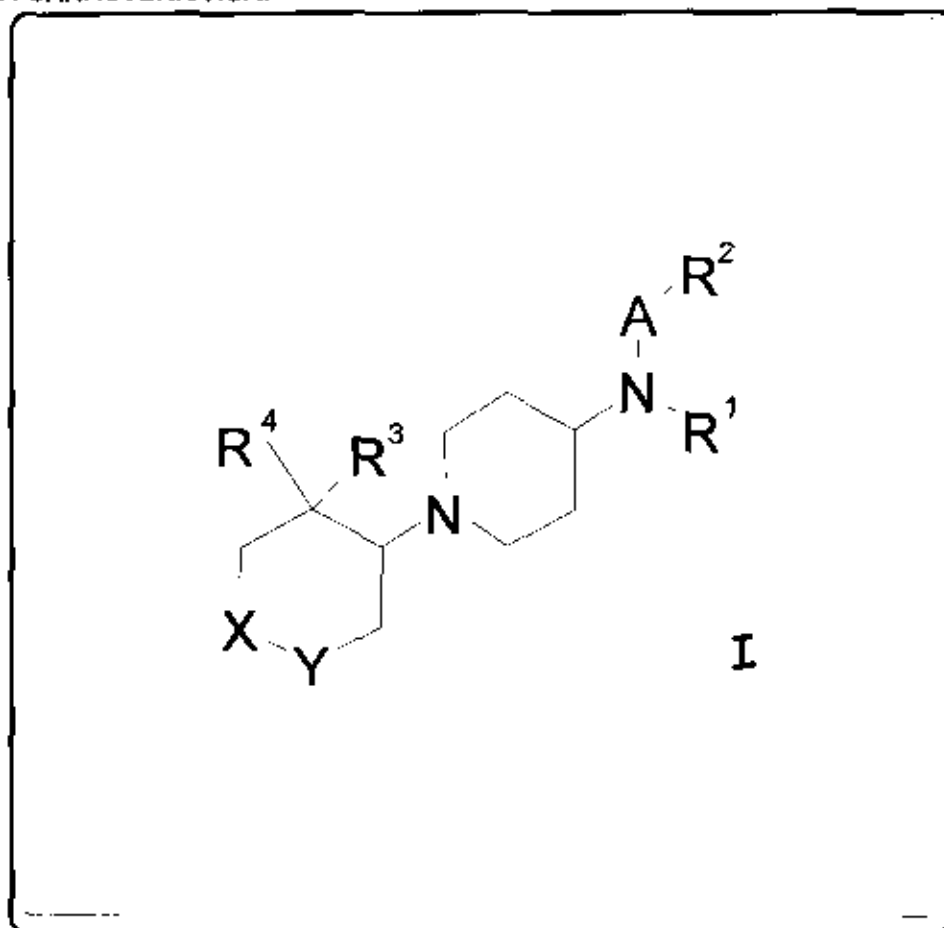
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicitud de patente de invención

Examinación de la solicitud de patente de invención

Examen

Examen de la solicitud de patente de invención

RECEIVED
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA, D.C.
AGOSTO 1 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 36,995
FECHA : AGOSTO 1 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREBA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36588898	01/08/2005	5,340,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RECEBIBLE : _____

CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

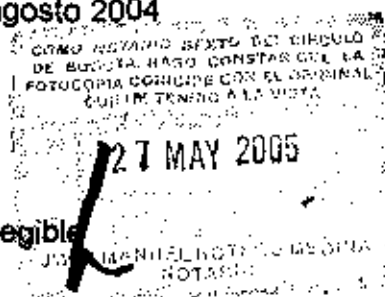
Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**,
una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basilea, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procurator

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Suiza
(Basilea)

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció
Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien, dubidamente juramentado declaró y dijo que
élos Titular del poder/moinda bario
de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía
nombrada en el documento que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la
ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha
terminado, que ejerce su objeto social; conforme a
las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado
por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al fin de tal poder, en nombre
y en representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea,
con fecha 19 Junio 1997 y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004
personally Fridolin Klausner and Denise Strebel
came both Swiss citizens and Swiss residents,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Holder of
Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA
ROCHE AG, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the Switzerland, domiciled at the City of Basel,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Switzerland; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed herunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of
June 1997, and hereby certifies that under
the laws of said Country the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of
two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar.

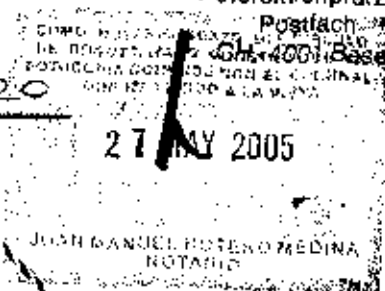
17.08.2004

2 Fr.

DR. PETER KUSTER

Alto. Procl. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12



6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Original form of October 5th, 1961)

1. Certify that the following (Set, webz / Suisse)
This official document
2. is signed by P. Kuch
3. is listed in the following Al. No. 1
4. and certified by the seal of the Gm. 1

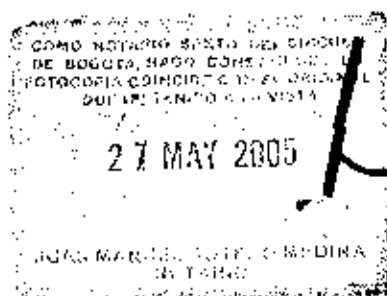
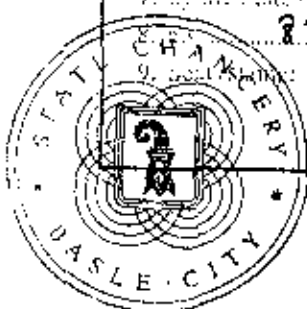
Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (City)
6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

2835 / 11 270

9. Seal:

10. Signature:



Folio 8 enbade
9410 targeta
as

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: <i>Industrial</i>	Fecha: <i>2005</i> / <i>08</i> / <i>12</i> AAAA MM DD	Recordado:	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	0080405-00000000	2 Folios	4
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobra
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
<i>Hoja con imagen y sobre del mismo folio</i>

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/001211

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D211/58 A61K31/4468 C07D409/12 C07D401/08 C07D405/04
C07D413/12 C07D413/14 A61P25/18

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/81308 A (MADDAFORD SHAWN P; SLASSI ABDELMALIK (CA); TSE HOY LUN ALLAN (CA); FR) 1 de Noviembre de 2001 (2001-11-01) el documento completo	1-25
A	WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 de Septiembre de 1999 (1999-09-10) el documento completo	1-25
P, A	WO 03/013527 A (SCHERING CORP) 20 de Febrero de 2003 (2003-02-20) el documento completo	1-25

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

25 de Junio de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

02/07/2004

Nombre y dirección de correo de la ISA

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lauro, P

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/001211

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0181308 A	01-11-2001	AU	5454601 A	07-11-2001
		WO	0181308 A2	01-11-2001
		CA	2406652 A1	01-11-2001
		EP	1296950 A2	02-04-2003
		US	2003176461 A1	18-09-2003
WO 9945011 A	10-09-1999	AU	3254499 A	20-09-1999
		BG	104686 A	30-04-2001
		BR	9907953 A	24-10-2000
		CA	2322136 A1	10-09-1999
		CN	1291984 T	18-04-2001
		EE	200000483 A	15-02-2002
		WO	9945011 A1	10-09-1999
		EP	1058684 A1	13-12-2000
		HR	20000524 A1	28-02-2001
		HU	0101281 A2	28-09-2001
		JP	2002505332 T	19-02-2002
		NO	20004432 A	02-11-2000
		PL	342818 A1	02-07-2001
		SK	13092000 A3	12-03-2001
		TR	200002570 T2	21-12-2000
WO 03013527 A	20-02-2003	CA	2455861 A1	20-02-2003
		EP	1411944 A1	28-04-2004
		WO	03013527 A1	20-02-2003
		US	2003216380 A1	20-11-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/EP2004/001211

10

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/58 A61K31/4468 C07D409/12 C07D401/08 C07D405/04
C07D413/12 C07D413/14 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/81308 A (MADDAFORD SHAWN F ; SLASSI ABDELMALIK (CA); TSE HOI LUN ALLAN (CA); FR) 1 November 2001 (2001-11-01) the whole document	1-25
A	WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 September 1999 (1999-09-10) the whole document	1-25
P, A	WO 03/013527 A (SCHERING CORP) 20 February 2003 (2003-02-20) the whole document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art, which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 June 2004

Date of mailing of the international search report

02/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6815 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-2041
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/001211

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0181308	A	01-11-2001	AU 5454601 A	07-11-2001
			WO 0181308 A2	01-11-2001
			CA 2406652 A1	01-11-2001
			EP 1296950 A2	02-04-2003
			US 2003176461 A1	18-09-2003
WO 9945011	A	10-09-1999	AU 3254499 A	20-09-1999
			BG 104686 A	30-04-2001
			BR 9907953 A	24-10-2000
			CA 2322136 A1	10-09-1999
			CN 1291984 T	18-04-2001
			EE 200000483 A	15-02-2002
			WO 9945011 A1	10-09-1999
			EP 1058684 A1	13-12-2000
			HR 20000524 A1	28-02-2001
			HU 0101281 A2	28-09-2001
			JP 2002505332 T	19-02-2002
			NO 20004432 A	02-11-2000
			PL 342818 A1	02-07-2001
			SK 13092000 A3	12-03-2001
			TR 200002570 T2	21-12-2000
WO 03013527	A	20-02-2003	CA 2455861 A1	20-02-2003
			EP 1411944 A1	28-04-2004
			WO 03013527 A1	20-02-2003
			US 2003216380 A1	20-11-2003

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de Agosto de 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/072034 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 211/58,
A61K 31/4468, C07D 409/12, 401/08, 405/04, 413/12,
413/14, A61P 25/18

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel
(CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/001211

(22) Fecha de Registro Internacional:
10 de Febrero de 2004
(10.02.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
03003526.5 17 de Febrero de 2003 (17.02.2003) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA
ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): ALBERATI-GIANI, Daniela [IT/CH];
Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen (CH);
CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH];
Offenburgerstrasse 29, CH-4057 Basel (CH);
PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo,
F-68480 Linsdorf (FR); STALDER, Henri [CH/CH];
St. Johannis-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada
tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

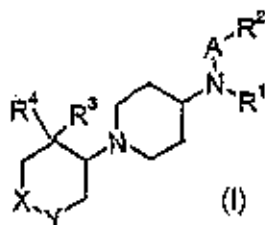
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada
tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general (I) en la que R¹ es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo sin
sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo
inferior, alcoxi inferior, -OCF₃, halógeno, -NR²R³ o trifluorometilo, o
es heteroarilo; R² es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo, sin sustituir o
sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior,
alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, -NR²R³ e
hidroxilo, o por un grupo heteroarilo, o es heteroarilo, sin sustituir o
sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y
halógeno; R³ es heteroarilo o es arilo sin sustituir o sustituido por
halógeno o alquilo inferior; R⁴ es hidrógeno o hidroxilo; A es -S(O)₂- o
-C(O)-; X, Y con independencia entre sí son -CH₂- o -O-, con la
condición de que X e Y no sean simultáneamente -O-; R²R³ con
independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o -C(O)- alquilo
inferior; n es 0, 1 o 2; y a sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables de los mismos. Estos compuestos pueden utilizarse para el
tratamiento de psicosis, dolor, disfunciones de la memoria y del
aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que
los procesos cognitivos están desequilibrados, por ejemplo los
trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/072034 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/58, A61K 31/4468, C07D 409/12, 401/08, 405/04, 413/12, 413/14, A61P 25/18

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/001211

(22) International Filing Date: 10 February 2004 (10.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03003526.5 17 February 2003 (17.02.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALBERATI-GI-
ANI, Daniela [IT/CH]; Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen
(CH). CECCARELLI, Simona, Maria [IT/CH]; Of-
fenburgerstrasse 29, CH-4057 Basel (CH). PINARD,
Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf
(FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johanns-Ring 145,
CH-4056 Basel (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

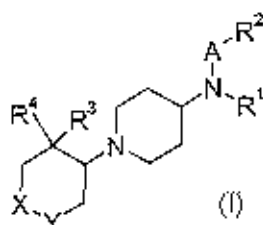
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERIDINE-BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES



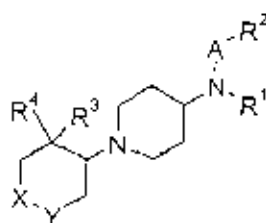
(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the general formula (I) wherein R¹ is lower alkyl, -(CH₂)_n-aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -OCF₃, halogen, -NR²R³ or trifluoromethyl, or heteroaryl; R² is lower alkyl, -(CH₂)_n-aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, -NR²R³, hydroxy, or by a heteroaryl group, or is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or halogen; R³ is heteroaryl or is aryl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl; R⁴ is hydrogen or hydroxy; A is -Si(OH)₂- or -C(O)-; X, Y are independently from each other -CH₂- or -O-, with the proviso that X and Y are not simultaneously -O-; R²R³ are independently from each other hydrogen, lower alkyl or -C(O)-lower alkyl; n is 0, 1 or 2; and to pharmaceutically

acceptable acid addition salts thereof. The compounds may be used for the treatment of psychoses, pain, dysfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

WO 2004/072034 A1

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula



5

en la que

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

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

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

R^4 es hidrógeno o hidroxilo;

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

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

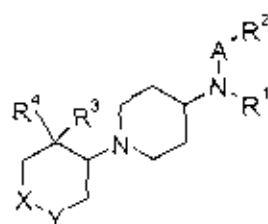
$R'R''$ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o $-C(O)$ -alquilo inferior;

25 n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacépticamente aceptables de

los mismos.

2. Compuestos de la fórmula



IA

3

según la reivindicación 1, en los que

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

10 R² es alquilo inferior, bencilo, tiofenilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluor- metilo, nítro, amino, hidroxí y -NHC(O)-alquilo inferior;

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

R⁴ es hidrógeno o hidroxí;

A es -S(O)₂- o -C(O)-;

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

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

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

25 4. Compuestos según la reivindicación 3, que son:

(+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-pipe-

ridin-4-il]-bencenosulfonamida,

(+/-)-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-(cis-1-(2-fenil-ciclohe-
xil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

(+/-)-4-metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperi-
5 din-4-il]-bencenosulfonamida,

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

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

10 (+/-)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-
N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida o

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

5. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que
15 X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-C(O)-$, R^3 es fenilo sin susti-
tuir y R^4 es hidrógeno.

6. Compuestos según la reivindicación 5, dichos com-
puestos son:

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

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

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperi-
din-4-il]-3-trifluormetil-benzamida o

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

7. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que
X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-C(O)-$, R^3 es fenilo sin susti-

tuir y R⁴ es hidroxil.

8. Compuestos según la reivindicación 7, que son:

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

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

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

10 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxil-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-metoxil-fenil)-benzamida o

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

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

10. Compuestos según la reivindicación 9, que son:

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

20 (+)-N-[cis-1-(2-hidroxil-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxil-N-fenil-bencenosulfonamida,

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

25 (+/-)-N-[cis-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxil-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxil-N-fenil-bencenosulfonamida,

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

(+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxil-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-

il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,

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

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

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

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

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

11. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-S(O)_2-$, R^3 es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo y R^4 es hidroxilo.

12. Compuestos según la reivindicación 11, que son:

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

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

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

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

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

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

namida.

13. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxil.

5 14. Un compuesto según la reivindicación 13, que es: (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida.

15 15. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxil.

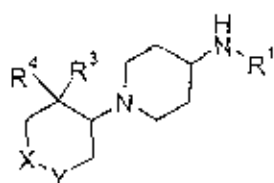
16 16. Un compuesto según la reivindicación 15, que es: (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida.

17 17. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^3 es heteroarilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior.

18 18. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^2 es heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior o halógeno y R^1 es hidrógeno.

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

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

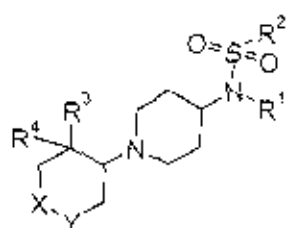


con un compuesto de la fórmula

- 127 -



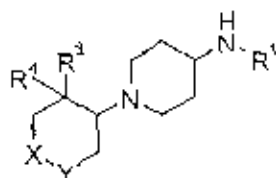
en presencia de una base y/o un capturador de protones para obtener un compuesto de la fórmula



5

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

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



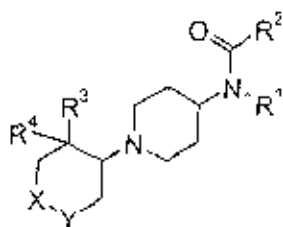
10

con un compuesto de la fórmula



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

15 para obtener un compuesto de la fórmula



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

20 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos resultantes en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

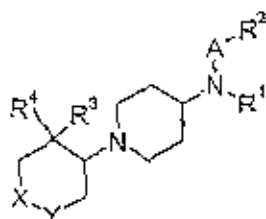
15 23. Un medicamento según las reivindicaciones 21 y 22, en el que las enfermedades son psicosis, dolor, disfunción de memoria y de aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que los procesos cognitivos están desequilibrados, por ejemplo trastornos de déficit de atención o la enfermedad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

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

25. La invención tal como se ha descrito.

Claims

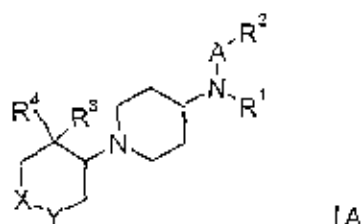
1. Compounds of formula



wherein

- 5 R^1 is lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, $-OCF_3$, halogen, $-NR'R''$ or trifluoromethyl, or is heteroaryl;
- R^2 is lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy,
- 10 halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, $-NR'R''$, hydroxy, or by a heteroaryl group, or is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl or halogen;
- R^3 is heteroaryl or is aryl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl;
- R^4 is hydrogen or hydroxy;
- 15 A is $-S(O)_2-$ or $-C(O)-$;
- X,Y are independently from each other $-CH_2-$ or $-O-$, with the proviso that X and Y are not simultaneously $-O-$;
- $R'R''$ are independently from each other hydrogen, lower alkyl or $-C(O)$ -lower alkyl;
- n is 0, 1 or 2;
- 20 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of formula



5 in accordance with claim 1, wherein

R^1 is lower alkyl, benzyl or is phenyl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl;

10 R^2 is lower alkyl, benzyl, thiophenyl or is phenyl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, nitro, amino, hydroxy or $-NHC(O)$ -lower alkyl;

R^3 is pyridin-3-yl, pyridin-4-yl or is phenyl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl;

R^4 is hydrogen or hydroxy;

15 A is $-S(O)_2-$ or $-C(O)-$;

X,Y are independently from each other $-CH_2-$ or $-O-$, with the proviso that X and Y are not simultaneously $-O-$;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-CH_2-$, A is
20 $-S(O)_2-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydrogen.

4. Compounds according to claim 3, which are

(+/-)-3,4-dichloro-N-phenyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-benzenesulfonamide,

(+/-)-4-methoxy-N-(3-methoxy-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-benzenesulfonamide,

25 (+/-)-4-methoxy-N-phenyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-

benzenesulfonamide,

(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-benzenesulfonamide,

(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-4-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-

5 benzenesulfonamide,

(+/-)-4-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzenesulfonamide or

(+)-4-methoxy-N-phenyl-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-benzenesulfonamide.

10 5. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-CH_2-$, A is $-C(O)-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydrogen.

6. Compounds according to claim 5, which compounds are

(+/-)-3-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-*p*-tolyl-benzamide,

(+/-)-4-fluoro-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-*p*-tolyl-benzamide,

15 (+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-trifluoromethyl-benzamide or

(+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-3-methoxy-N-[*cis*-1-(2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-benzamide.

20 7. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-CH_2-$, A is $-C(O)-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydroxy.

8. Compounds according to claim 7, which are

(+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-methoxy-benzamide,

(+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-

25 methoxy-benzamide,

(+/-)-4-fluoro-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-*p*-tolyl-benzamide,

(+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-N-(3-methoxy-phenyl)-benzamide or

30 (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-3-methoxy-N-*p*-tolyl-benzamide.

9. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both $-CH_2-$, A is $-S(O)_2-$, R^3 is unsubstituted phenyl or phenyl, substituted by chloro, fluoro or methyl, and R^4 is hydroxy.

27

10. Compounds according to claim 9, which are

- (+/-)-N-{*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
- (+)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-
- 5 benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
- 10 (+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-*o*-tolyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-
- 15 methoxy-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-{*cis*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-(3-methoxy-phenyl)-benzenesulfonamide,
- 20 (+/-)-N-{*cis*-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-cyclohexyl]-piperidin-4-yl}-4-methoxy-N-(3-methoxy-phenyl)-benzenesulfonamide or
- (+/-)-N-[*trans*-1-(2-hydroxy-2-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide.

11. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X and Y are both -CH₂-, A is

- 25 -S(O)₂-, R³ is pyridin-3-yl or pyridin-4-yl and R⁴ is hydroxy.

12. Compounds according to claim 11, which are

- (+/-)-N-(4-chloro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-
- 30 phenyl-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-phenyl-benzenesulfonamide,
- (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide,
- 35 (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-4-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-(3-

30

trifluoromethyl-phenyl)-benzenesulfonamide or
 (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hydroxy-2-pyridin-3-yl-cyclohexyl)-piperidin-4-yl]-4-methoxy-N-(3-
 trifluoromethyl-phenyl)-benzenesulfonamide.

13. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X is $-\text{CH}_2-$, Y is $-\text{O}-$, A is
 5 $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydroxy.

14. A compound according to claim 13, which is
 (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-
 piperidin-4-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide.

15. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X is $-\text{CH}_2-$, Y is $-\text{O}-$, A is
 10 $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 is unsubstituted phenyl and R^4 is hydroxy.

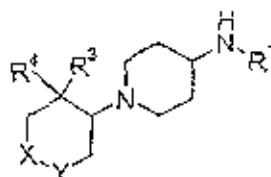
16. A compound according to claim 15, which is
 (+/-)-N-(4-fluoro-phenyl)-N-[*cis*-1-(4-hydroxy-4-phenyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-
 piperidin-4-yl]-3-methoxy-benzamide.

17. Compounds according to claim 1, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is
 15 $-\text{C}(\text{O})-$ and R^3 is heteroaryl, unsubstituted or substituted by halogen or lower alkyl.

18. Compounds according to claim 1, wherein X and Y are both $-\text{CH}_2-$, A is
 $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 is heteroaryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents, selected
 from the group consisting of lower alkyl or halogen and R^4 is hydrogen.

19. Processes for preparation of compounds of formula I in accordance with claim
 20 1, which process comprises

a) reacting a compound of formula

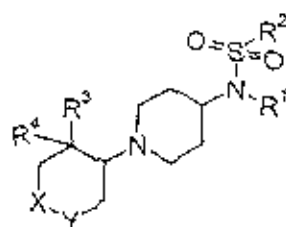


with a compound of formula



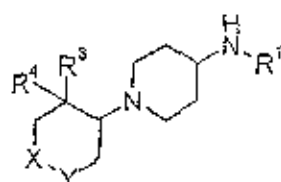
25 in the presence of a base and/or a proton scavenger

to a compound of formula

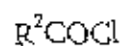


wherein X, Y, R¹, R² and R³ are as defined above, or

b) reacting a compound of formula

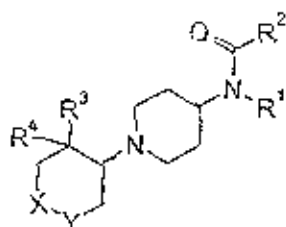


5 with a compound of formula



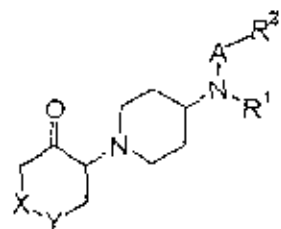
in the presence of a base and/or a proton scavenger

to a compound of formula



10 wherein X, Y, R¹, R² and R³ are as defined above, or

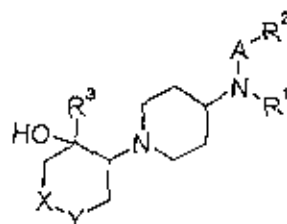
c) reacting a compound of formula



with a compound of formula

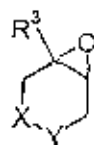


to a compound of formula



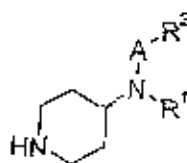
wherein A, X, Y, R¹, R² and R³ are as defined above, or

d) reacting a compound of formula

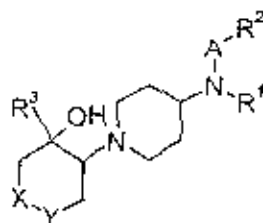


5

with a compound of formula



to a compound of formula



10 wherein A, X, Y, R¹, R² and R³ are as defined above, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

20. A compound according to any one of claims 1 – 18, whenever prepared by a process as claimed in claim 19 or by an equivalent method.

15 21. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 – 18 and pharmaceutically acceptable excipients.

22. A medicament according to claim 21 for the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor.

23. A medicament according to claims 21 and 22, wherein the illnesses are psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other
5 diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

24. The use of a compound as claimed in any one of claims 1 – 18 for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in
10 which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

25. The invention as herein before described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

32

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21508	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/001211	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10.02.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.02.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D211/58, A61K31/4468, C07D409/12, C07D401/08, C07D405/04, C07D413/12, C07D413/14, A61P25/18		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas). 4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 06.08.2004	Fecha de terminación de este reporte 07.01.2005	
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Lauro, P Teléfono No. +49 89 2399-8288	

35

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basó en (hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-78 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-25 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con el listado de secuencia (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar):
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (especificar):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Re Item V.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01/81308 A (MADDAFORD SHAWN P; SLASSI ABDELMALIK (CA); TSE HOY LUN ALLAN (CA); FR) 1 de Noviembre de 2001 (2001-11-01)
D2: WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 de Septiembre de 1999 (1999-09-10)

2. La presente solicitud se dirige a derivados de piperidina-benzenosulfonamida en los cuales el átomo de nitrógeno de la piperidina se adjunta a un ciclohexilo o tetrahidropiraniolo sustituido con un arilo o heteroarilo y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos.

3. **Novedad**

El documento D1, el cual se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela derivados de piperidina-benzenosulfonamida que difieren de los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud en la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina. D2 reveló derivados de difenil-1-piperidinebutanamida.

La materia objeto de la reivindicación 1 es por lo tanto novedosa.

4. El problema que hay que resolver por medio de la presente solicitud puede considerarse como:

la disposición de derivados de piperidina-benzenosulfonamida útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos en vista de su actividad inhibitoria sobre el transportador glicina 1.

D1 revela compuestos con la misma actividad que los compuestos de la presente solicitud.

Sin embargo, puesto que las modificaciones estructurales que estarían comprometidas para modificar la estructura de los compuestos de D1 para llegar a los compuestos de la presente solicitud, es decir la introducción de un anillo saturado de 6 miembros para estar unido directamente al átomo de nitrógeno de la piperidina y ser orto sustituido por un anillo (hetero)arilo a partir de una cadena de carbono representada por Y en D1, no puede considerarse obvio, se considera que la disposición de los compuestos según se reivindican en la reivindicación 1 de la presente solicitud para dicha actividad comprende un nivel inventivo.

5. Observaciones adicionales:

- Las expresiones "alquilo inferior", "alcoxi inferior", etc. usadas en todas las reivindicaciones no son claras, puesto que el contenido del átomo de carbono no está especificado.
- La reivindicación 25 se refiere a la descripción y no contiene características técnicas.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21508		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2004/001211	International filing date (day/month/year) 10.02.2004	Priority date (day/month/year) 17.02.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D211/58, A61K31/4468, C07D409/12, C07D401/08, C07D405/04, C07D413/12, C07D413/14, A61P25/18			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 0 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 06.08.2004		Date of completion of this report 07.01.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523658 apmu d Fax: +49 89 2399-4465		Authorized Officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2399-8258 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/001211

38

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-25 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

41

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/001211

39

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item V.

- 1 The following documents are referred to in this communication:

D1 : WO 01/81308 A (MADDAFORD SHAWN P ; SLASSI ABDELMALIK (CA);
TSE HOI LUN ALLAN (CA); FR) 1 November 2001 (2001-11-01)

D2 : WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ; JANSSEN
PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 September 1999
(1999-09-10)

2. The present application is directed to piperidine-benzenesulfonamide derivatives in which the nitrogen atom of the piperidine is attached to a cyclohexyl or tetrahydropyranyl substituted with an aryl or heteroaryl and their use in the treatment of neurological disorders.

3 **Novelty**

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses piperidine-benzenesulfonamide derivatives which differ from the compounds of formula (I) of the present application in the nature of the substituent on the nitrogen atom of the piperidine ring. D2 disclosed diphenyl-1-piperidinebutanamide derivatives.

The subject-matter of claim 1 is therefore novel.

4. The problem to be solved by the present invention may be regarded as: the provision of piperidine-benzenesulfonamide derivatives useful in the treatment of neurological disorders in view of their inhibitory activity on the glycine transporter 1.

D1 discloses compounds with the same activity as the compounds of the present application.

However, since the structural modifications which would be involved to modify the structure of the compounds of D1 to arrive at the compounds of the present application, namely the introduction of a 6-membered saturated ring to be directly attached to the nitrogen atom of the piperidine and ortho substituted with a (hetero)aryl ring starting from a carbon chain represented by Y in D1, cannot be considered to be obvious, the provision of the compounds as claimed in claim 1 of the present application for the said activity is considered as involving an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

41
International application No.

PCT/EP2004/001211

5. Further observations:

- The expressions "lower alkyl", "lower alkoxy", etc. used throughout the claims is unclear, since the carbon atom content is unspecified.
- Claim 25 refers to the description and does not contain any technical features.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

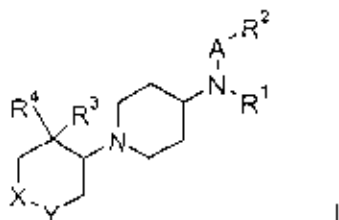
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



5

en la que

R^1 es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -arilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, $-CCF_3$, halógeno, $-NR'R''$ o trifluormetilo, o es heteroarilo;

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

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

R^4 es hidrógeno o hidroxilo;

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

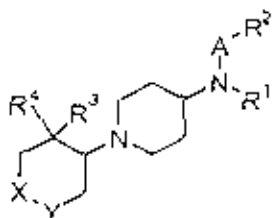
X, Y con independencia entre sí son $-CH_2-$ o $-O-$, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente $-O-$;

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

n es 0, 1 ó 2;

DERIVADOS DE PIPERIDIN-BENCENSULFONAMIDA

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



- 5 en la que
R¹ es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, -OCF₃, halógeno, -NR'R'' y trifluormetilo, o es heteroarilo;
- 10 R² es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, nitro, ciano, -NR'R'' e hidroxilo, o por un grupo heteroarilo, o es heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y halógeno;
- 15 R³ es heteroarilo o es arilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior;
R⁴ es hidrógeno o hidroxilo;
A es -S(O)₂- o -C(O)-;
- 20 X, Y con independencia entre sí son -CH₂- o -O-, con la condición de que X e Y no sean simultáneamente -O-;
R'R'' con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o -C(O)-alquilo inferior;
- 25 y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de
n es 0, 1 ó 2;

los mismos.

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

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

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

Este enfoque farmacológico estudia de forma insuficiente los síntomas negativos y cognitivos, que son los mejo-

res elementos de predicción de los resultados funcionales (Sharma, T., Br. J. Psychiatry 174 (supl. 28), 44-51, 1999).

A mediados de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia, basado en la acción psicoto-
5 mimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato por compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina) que son antagonistas no competitivos de NMDA. De modo interesante se ha observado en voluntarios sometidos a ensayos sanitarios, que la acción psicotomimética inducida
10 por la PCP implica síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, por lo que se parece mucho a la esquizofrenia que sufren los pacientes (Javitt, D.C. y col., Biol. Psychiatry 45, 668-679, 1999). Por otro lado, los ratones transgénicos, que expresan niveles reducidos de la subunidad
15 NMDAR1, presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando el modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., Cell, 98, 427-
20 236, 1999).

La neurotransmisión de glutamato, en particular la actividad del receptor de NMDA, desempeña un papel crítico en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que parece que los receptores NMDA están al servicio
25 de un cambio gradual para pasar el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Wiley, N.Y., Bliss, T.V. y Collingridge, G.L.: Nature 361, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de NMDA

presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior de aprendizaje y de memoria (Tang, J.P. y col., Natur 401, 63-69, 1999).

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

10 Se sabe que la glicina es un aminoácido que tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como aminoácido inhibitor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estrícina, e influye además en la actividad excitante, actuando como un co-agonista fundamental del glutamato con respecto a la función del receptor del N-metil-D-15 aspartato (NMDA). Los terminales sinápticos liberan el glutamato en forma dependiente de la actividad, mientras que aparentemente la glicina está presente en un nivel más constante y parece que modula/controla al receptor cuando da respuesta al glutamato.

20 Una de las maneras más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas de los neurotransmisores consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, los transportadores de neurotransmisores pueden controlar su vida útil25 extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., Trends in Pharm. Sci. 23(8), 367-373, 2002).

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

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

GlyT-1 (Bergereon R. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 15730-15734, 1998).

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

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

Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I de por sí, el uso de los compuestos de la fór-

50

53

51

mula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de receptores de NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, dicha fabricación, 5 los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de compuestos de la fórmula I para controlar o prevenir enfermedades del tipo psicosis, disfunciones de memoria y de aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otros trastornos que implican desequilibrios de los 10 procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos de déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

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

15 En el contexto de la presente invención, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, provisto de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Son grupos al- 20 quilo inferior preferidos los que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

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

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

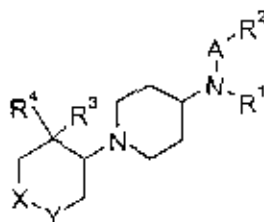
El término "arilo" significa un resto aromático cíclico monovalente, que contiene uno o varios anillos fusionados, de

los que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo o naftilo.

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

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

Son preferidos los compuestos de la fórmula



IA

en la que

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

R² es alquilo inferior, bencilo, tiofenilo o es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos

entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluor-
metilo, nitro, amino, hidroxí y -NHC(O)- alquilo inferior;

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

5 R^4 es hidrógeno o hidroxí;

A es $\text{-S(O)}_2\text{-}$ o -C(O)- ;

X, Y con independencia entre sí son $\text{-CH}_2\text{-}$ o -O- , con la condi-
ción de que X e Y no sean simultáneamente -O- ;

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

Son compuestos especialmente preferidos de la presente
solicitud los de la fórmula I, en la que X e Y son, ambos,
 $\text{-CH}_2\text{-}$, A es $\text{-S(O)}_2\text{-}$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidró-
geno, por ejemplo los compuestos siguientes:

15 $(+/-)$ -3,4-dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-pípe-
ridin-4-il]-bencenosulfonamida,

$(+/-)$ -4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclo-
hexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

$(+/-)$ -4-metoxi-N-fenil-N-[cis-2-(2-fenil-ciclohexil)-piperi-
20 din-4-il]-bencenosulfonamida,

$(+/-)$ -N-(4-fluor-fenil)-4-metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohe-
xil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

$(+/-)$ -N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohe-
xil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida,

25 $(+/-)$ -4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-
N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida o

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

Son también preferidos los compuestos, en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (+/-)-3-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-
 5 N-p-tolil-benzamida,
 (+/-)-4-fluor-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-
 N-p-tolil-benzamida,
 (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-3-trifluormetil-benzamida o
 10 (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohe-
 xil)-piperidin-4-il]-benzamida.

Otro grupo preferido es el formado por aquellos com-
 puestos en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3
 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidróxi, por ejemplo los
 15 compuestos siguientes:

- (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxí-2-fenil-ciclohe-
 xil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida,
 (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxí-2-fenil-ciclohe-
 xil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida,
 20 (+/-)-4-fluor-N-[cis-1-(2-hidroxí-2-fenil-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-N-p-tolil-benzamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxí-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-
 il]-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida o
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxí-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-
 25 il]-3-metoxi-N-p-tolil-benzamida.

Son también preferidos los compuestos, en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por cloro, flúor o metilo y R^4 es hidróxi,

por ejemplo los compuestos siguientes:

- (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-
 5 4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 10 (+/-)-N-[cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-o-tolil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 15 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida,
 20 (+/-)-N-[cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida o
 (+/-)-N-[trans-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida.

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

(+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-

ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperi-
 5 din-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-
 ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfona-
 10 mida o
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfona-
 mida.

Son también preferidos los compuestos, en los que X es
 15 -CH₂-, Y es -O-, A es -S(O)₂-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴
 es hidroxil, por ejemplo el compuesto siguiente:

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

Son también preferidos los compuestos, en los que X es
 20 -CH₂-, Y es -O-, A es -C(O)-, R³ es fenilo sin sustituir y R⁴
 es hidroxil, por ejemplo el compuesto siguiente:

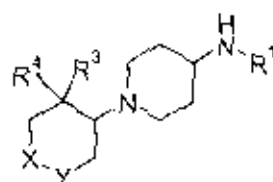
(+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahi-
 dro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida.

Son también preferidos los compuestos, en los que X e Y
 25 son, ambos, -CH₂-, A es -C(O)- y R³ es heteroarilo sin susti-
 tuir o sustituido por halógeno o alquilo inferior o los
 compuestos, en los que X e Y son, ambos, -CH₂-, A es -C(O)-,
 R² es heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos

sustituyentes elegidos entre alquilo inferior y halógeno y R^1 es hidrógeno.

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

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



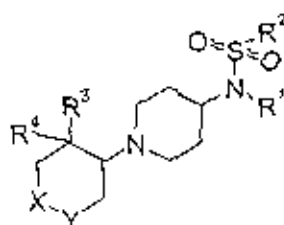
10

con un compuesto de la fórmula



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

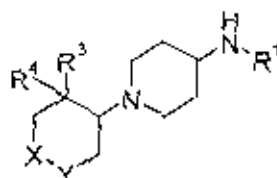
15



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

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

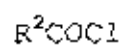
20



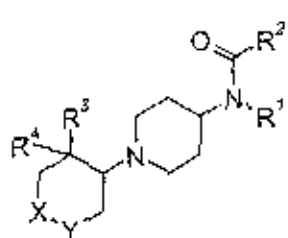
con un compuesto de la fórmula

58

- 15 -



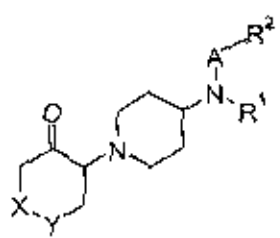
en presencia de una base y/o un capturador de protones para obtener un compuesto de la fórmula



5

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

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



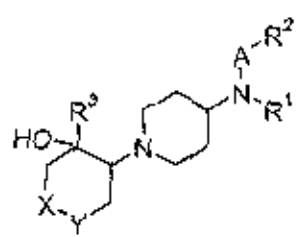
10

con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

15



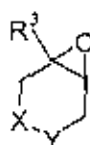
en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

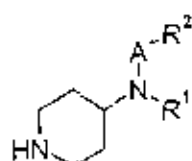
20

61

- 16 -

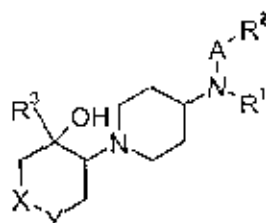


con un compuesto de la fórmula



5

para obtener un compuesto de la fórmula



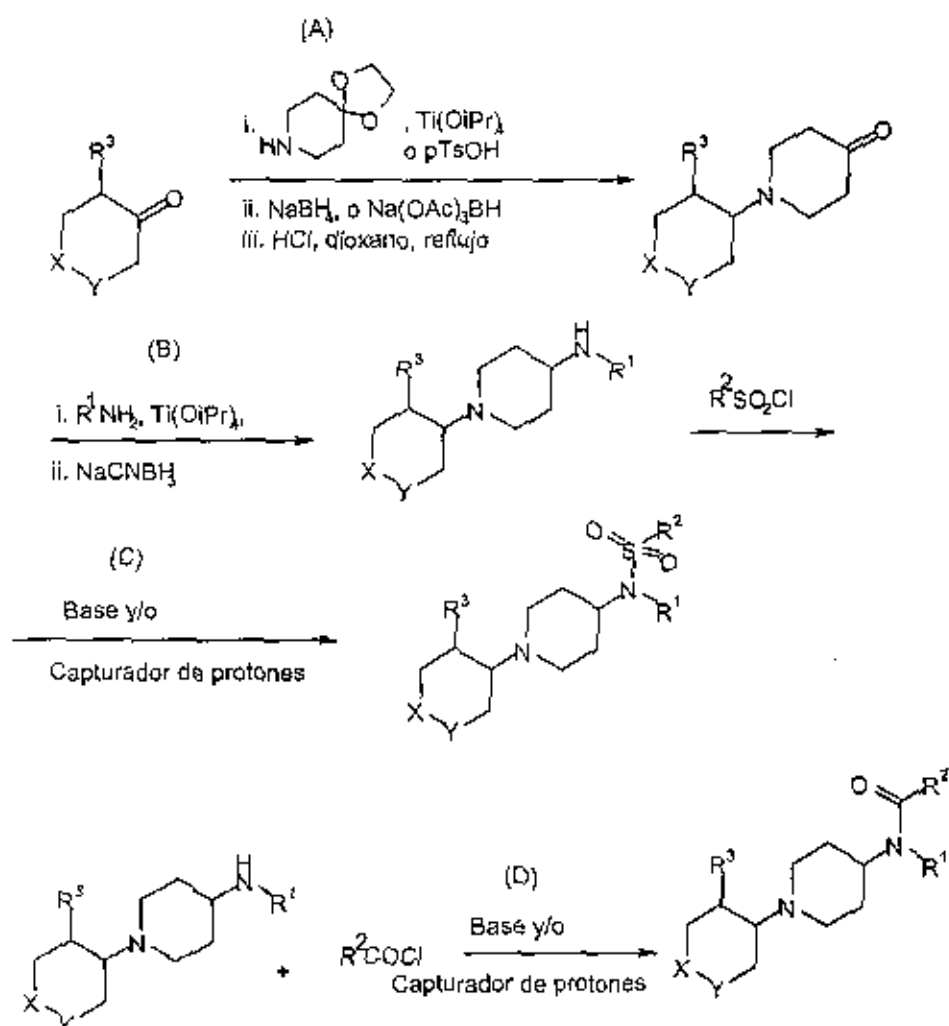
10 en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y,
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

Esquema 1



- 5 Los compuestos de la fórmula I, en los que R^1 es hidrógeno y A es un grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$, pueden obtenerse fácilmente por sulfonilación de las aminas secundarias correspondientes aplicando procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo tratar la amina con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base o un capturador de protones idóneo (esquema 1, etapa C). Las aminas idóneas incluyen la diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y otros. Los capturadores de protones
- 10

incluyen por ejemplo al 1-metoxi-2-metil-1-trimetilsililoxi-propeno.

Los compuestos de la fórmula I, en los que R⁴ es hidrógeno y A es un grupo -C(O)-, se obtienen fácilmente por acilación de las aminas secundarias correspondientes aplicando procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo tratar la amina con un cloruro de acilo en presencia de una base idónea o de un capturador de protones (esquema 1, etapa D). Las aminas idóneas incluyen la diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, etc. Los capturadores de protones incluyen por ejemplo al 1-metoxi-2-metil-1-trimetilsililoxi-propeno.

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

La cetona, que es compuesto previo de síntesis, puede obtenerse por aminación reductora de la cicloalcanona correspondiente con 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, seguida por la hidrólisis del acetal en condiciones ácidas, tal como se muestra en la etapa A del esquema 1. Se pueden aplicar

tanto la aminación reductora promovida con titanio o catalizada con ácido. Solamente se obtiene la configuración *cis*. La desprotección del acetal se logra por ejemplo mediante el tratamiento con ácido clorhídrico concentrado en dioxano a la

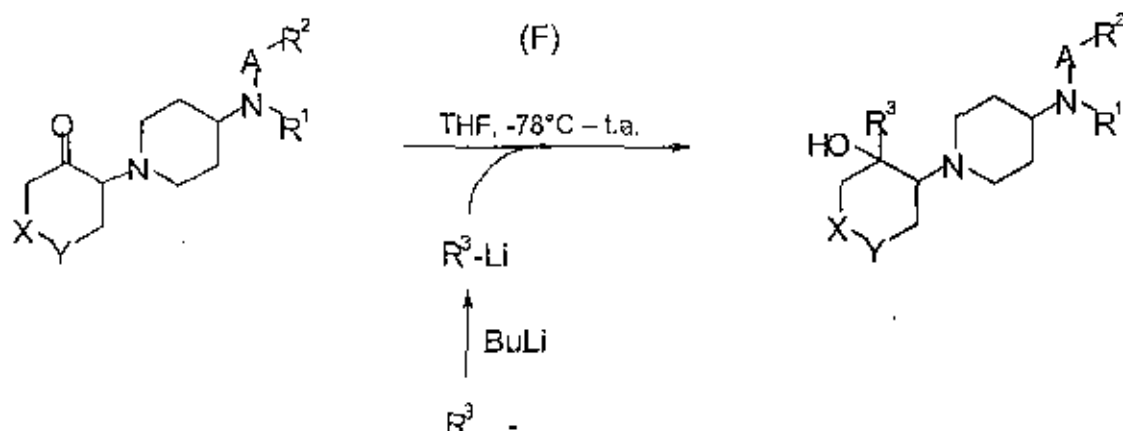
5 temperatura de reflujo de la mezcla.

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

2. Obtención de compuestos de la fórmula I en la que R⁴ es hidroxí (esquemas 2-6)

10

Esquema 2

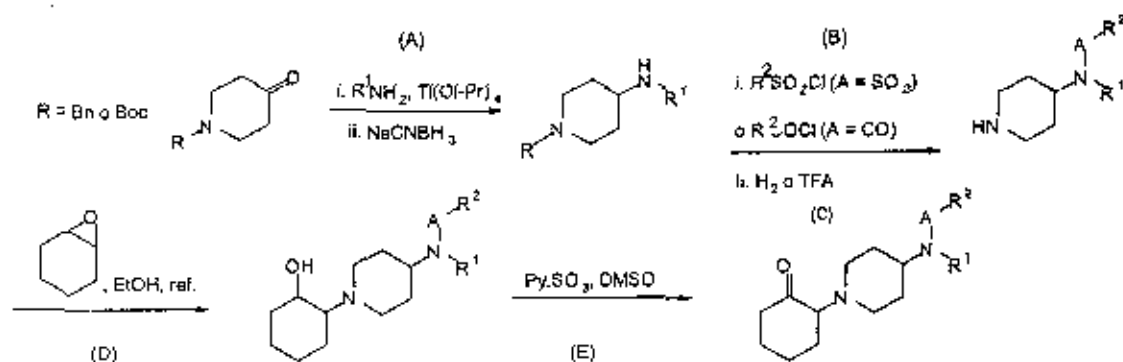


15 Los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es un grupo hidroxí y A es -S(O)₂- o -C(O)-, pueden obtenerse por reacción de N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas o N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilamidas a -78°C en THF con uno de los reactivos

20 aril-litio R³-Li, que sean productos comerciales o que puedan obtenerse a partir de los correspondientes haluros de arilo, con arreglo a procedimientos ya conocidos de la técnica (esquema 2, etapa F). Con este procedimiento se obtiene única-

mente la configuración cis.

Esquema 3

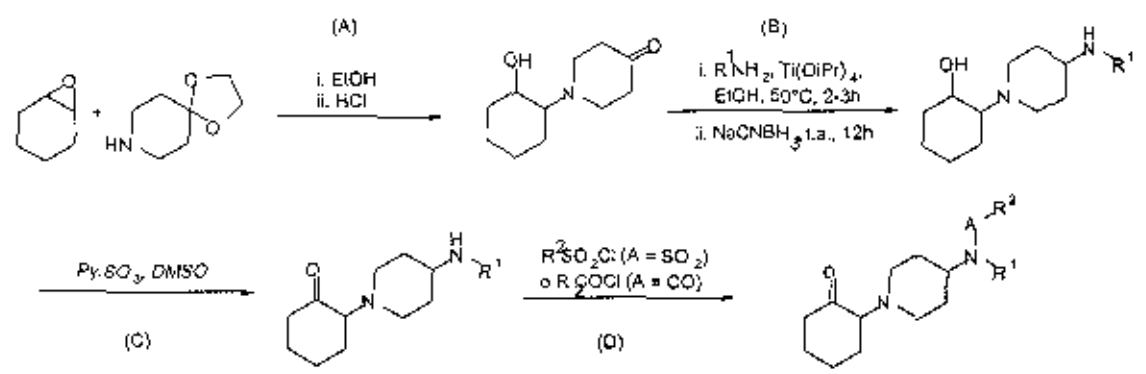


5 Las N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas, que son compuestos previos de síntesis, se obtienen por oxidación de las N-[1-(2-hidroxi-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas por uno de los muchos procedimientos ya conocidos de la técnica, por ejemplo con un
10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

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

20 Una amina funcionalizada debidamente puede obtenerse por reacción de N-tert-butoxicarbonil-4-piperidona o N-bencil-4-piperidona con una amina R^1NH_2 (esquema 3, etapa A), seguida por la sulfonilación o acilación, ya descrita ante-

riormente (esquema 3, etapa B). Después se elimina el grupo protector por hidrólisis ácida o por hidrogenación según procedimientos ya conocidos de la técnica (esquema 3, etapa C).



Esquema 4

5

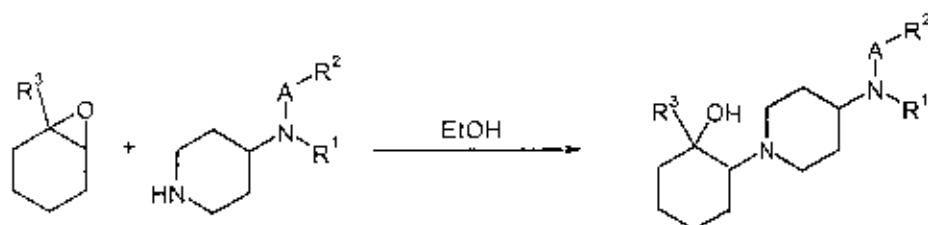
Como alternativa se puede aplicar una segunda vía de síntesis para obtener las N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilsulfonamidas o N-[1-(2-oxo-cicloalquil)-piperidin-4-il]-N-aril-arilamidas, que se ilustra en el esquema 4. Se trata la 1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona con una amina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

15

20

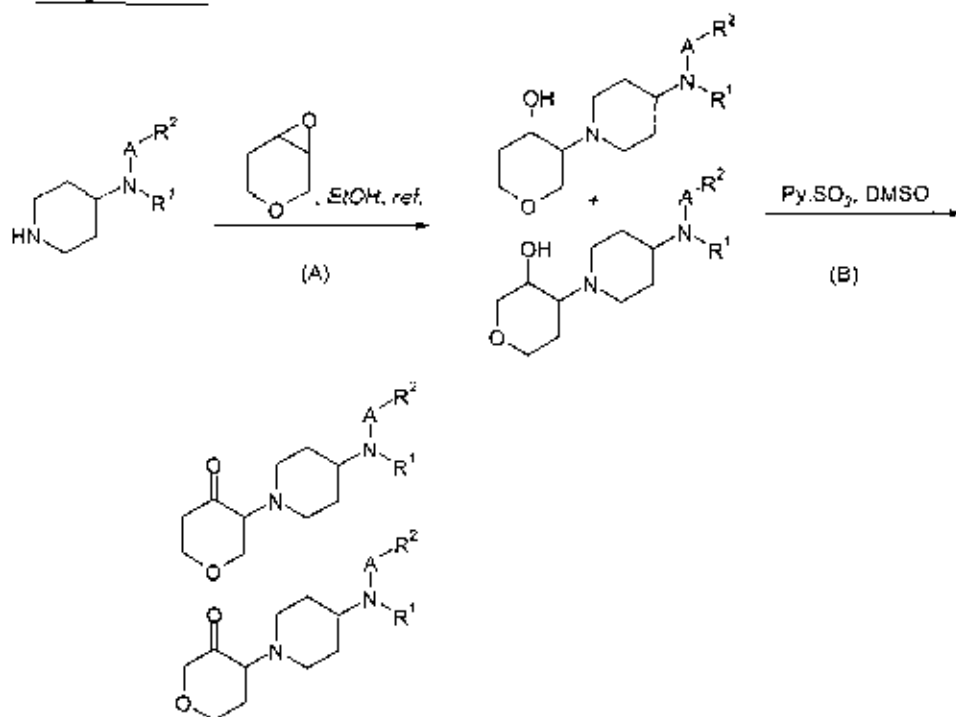
Se obtiene la 1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona por reacción del 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano con óxido de ciclohexeno, seguida por la hidrólisis del acetal en condiciones ácidas, tal como se indica en el esquema 4, etapa A.

5 Esquema 5



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

Esquema 6



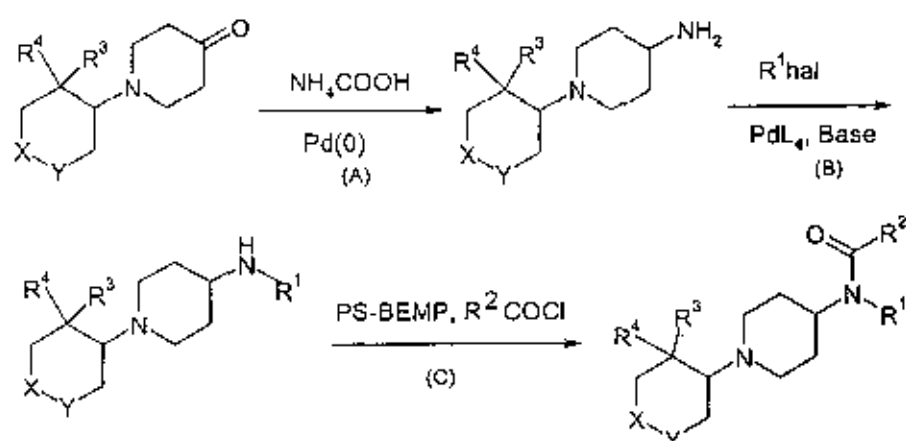
Además pueden hacerse reaccionar también las piperidinas funcionalizadas oportunamente, por ejemplo las representadas en el esquema 3, con el (+/-)-3,7-dioxa-biciclo-[4.1.0]heptano (obtenido por el método descrito en: Tchelitcheff, P.: C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. 224, 1722, 1947) (esquema 6, etapa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

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

Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es un anillo heteroaromático y $A = CO$, pueden obtenerse también por acilación de las aminas heteroaromáticas correspondientes con un cloruro de acilo idóneo en presencia de una base no prótica fuerte, por ejemplo la 2-tert-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP). Con el fin de facilitar la purificación de las mezclas reaccionantes puede utilizarse también bases no próticas fijadas sobre una fase sólida, por ejemplo la BEMP fijada sobre poliestireno. Las aminas heteroaromáticas secundarias de la invención, en las que R^1 es un anillo heteroaromático, en especial un anillo azina, se obtienen por reacción de la

amina primaria correspondiente con un haluro de heteroarilo, con preferencia un yoduro o bromuro de heteroarilo, en presencia de una base y una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo adecuado de paladio. La amina primaria, que es un compuesto previo de síntesis, puede obtenerse por aminación reductora de la correspondiente 4-piperidona con una fuente de NH_3 , por ejemplo por reacción con formiato amónico en presencia de $\text{Pd}(0)$, o por otros métodos ya conocidos de la técnica (esquema 7).

10 Esquema 7



La conversión de los compuestos de la fórmula I en una sal se lleva a cabo por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etcétera, o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico,

ácido mandélico, ácido metano-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, etcétera. La base libre se disuelve, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol, etcétera, y se añade el ácido disuelto en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede separarse de la solución empleando un disolvente menos polar.

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

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

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

Soluciones y materiales

Medio completo DMEM: DMEM (Gibco Life-technologies), alta concentración de glucosa, suero fetal bovino (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), penicilina/estreptomicina 1 % (Gibco life technologies), geneticina 1 mg/ml (Gibco life technologies), prolina 19,8 mg/0,5 L de medio (Sigma).

Tampón de absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM Hepes-Tris, pH 7,4, 1 mM CaCl_2 , 2,5 mM KCl, 2,5 mM MgSO_4 , 10 mM (+)D-glucosa.

Células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con hglyT1b cDNA, clon A467-47.

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

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

Los compuestos preferidos poseen una IC_{50} (μM) del

GlyI-1 comprendida en el intervalo de 0,015 a 0,100, como puede verse en la tabla siguiente:

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

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuti-
 5 camente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden
 utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados
 farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden adminis-
 trarse por vía oral p.ej. en forma de tabletas, tabletas
 recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda,
 10 soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la

71

administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

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

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

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fór-

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

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

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

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

25	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150

3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	estearato magnésico	2	1	1	1
	total	167	167	167	831

5 Procedimiento de fabricación

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

Formulación de cápsulas

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

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo 1

(+/-)-3,4-Dicloro-N-fenil-N-(cis-1-(2-fenil-ciclohe-

74

xil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

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

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

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 16 h una solución de (+/-)-8-(cis 2-fenil-ciclohexil)-1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano (44,8 g) en MeOH (100 ml) y HCl 6N (445

77

ml). A continuación se basifica la mezcla reaccionante con carbonato sódico sólido, se extrae con diclorometano, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando n-heptano como eluyente. Se obtiene la (+/-)-1-(cis-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-ona (28,8 g, 75 %) en forma de aceite amarillo viscoso, EM (ISP): m/e = 258,3 (M+H⁺).

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

(C) Sulfonilación para obtener la (+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benceno-sulfonamida. Se trata una solución de (+/-)-fenil-[cis-1-(2-

fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (0,105 mg, 0,310 mmol) en piridina seca (1,5 ml) y diclorometano (1,0 ml) con una solución de cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (0,131 mg, 0,530 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y se agita a 5 temperatura ambiente durante 24 h. Después se diluye la mezcla con diclorometano y se interrumpe la reacción con agua e hidróxido sódico 1N (1,0 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, 10 después se concentran para obtener un residuo en bruto. Este se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30 % en heptano. Se obtiene el compuesto epigrafiado del ejemplo (0,158 g, 92 %) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): m/e = 543,3 y 15 545,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2

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

Se obtiene el compuesto del ejemplo del modo descrito 20 en las etapas (A) y (B) del ejemplo 1. La etapa (C) se sustituye por el procedimiento siguiente:

(C) Acilación para obtener la (+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida. Se trata una solución de (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (0,017 g, 0,030 mmol), dimetilaminopiridina (0,012 g, 0,010 mmol) y 1-metoxi-2-metil-1-trimetilsiloxipropeno (0,020 ml, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano seco (0,5 ml) con una solución de cloruro de 3,4-dicloro-

77

benzoilo (16 mg, 0,075 mmol) en tetrahidrofurano seco (0,37 ml). Se agita la mezcla en un agitador del tipo Büchi Syncore Shaker durante 20 h, después se interrumpe la reacción con agua (0,15 ml). A continuación se inyecta la mezcla
5 reaccionante directamente en una columna de HPLC preparativa (YMC ODS-AQ; 50 x 20mm; 5 µm; caudal: 30 ml/min; duración de la cromatografía: 5 min; gradiente: acetonitrilo al 20-80 % en agua; detección: dispersión de luz). Se obtiene el compuesto epigrafiado (7,0 mg, 28 %) en forma de sólido
10 blanco, EM (ISP): m/e = 507,30 (M+H⁺).

Ejemplo 3

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 535,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-
20 bencenosulfonilo.

Ejemplo 4

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
25 405,6 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se

80

hace reaccionar con cloruro de 2-metil-propanoilo.

Ejemplo 5

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

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

Ejemplo 6

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

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

Ejemplo 7

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 439,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-

ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzoilo.

Ejemplo 8

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

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

Ejemplo 9

(+/-)-N-Bencil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-
15 4-il]-benzamida

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

Ejemplo 10

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 475,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-

79

82

ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 11

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

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

Ejemplo 12

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

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

Ejemplo 13

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencilamina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[cis-1-(2-

80

83

fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 14

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

5 p-tolil-benzamida

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

Ejemplo 15

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

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

Ejemplo 16

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 521,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando p-tolil-amina, obteniéndose la [cis-1-(2-fenil-ciclo-

hexil)-piperidin-4-il]-p-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluorometil-benzoílo.

Ejemplo 17

- 5 (+/-)-3-Metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

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

Ejemplo 18

- 15 (+/-)-4-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

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

Ejemplo 19

- 25 (+/-)-4-Cloro-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 487,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de

93

(A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la [cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 4-cloro-benzoílo.

Ejemplo 20

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

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

Ejemplo 21

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

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

Ejemplo 22

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

86

84

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

Ejemplo 23

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

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

Ejemplo 24

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

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

Ejemplo 25

87

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

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

10 **Ejemplo 26**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 499,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de 15 (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-metoxi-benzoilo.

20 **Ejemplo 27**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 483,60 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de 25 (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro

de 4-metil-benzoílo.

Ejemplo 28

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

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

Ejemplo 29

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

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

Ejemplo 30

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 487,40 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fe-

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

Ejemplo 31

5 (4-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-tiofeno-2-carboxílico

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

Ejemplo 32

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

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

Ejemplo 33

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 487,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de

(A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 2-metil-benzoilo.

Ejemplo 34

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

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

Ejemplo 35

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

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

Ejemplo 36

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

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

Ejemplo 37

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

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

Ejemplo 38

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

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

Ejemplo 39

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
5 491,30 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro
10 de 4-fluor-benzoilo.

Ejemplo 40

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 479,4 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro
20 de 2-tiofenocarbonilo.

Ejemplo 41

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

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

(C) se hace reaccionar con cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonylo.

Ejemplo 42

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

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

Ejemplo 43

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

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

Ejemplo 44

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 573,3, 575,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa

(B) empleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

5 **Ejemplo 45**

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

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

15 **Ejemplo 46**

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

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

25 **Ejemplo 47**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =

92

95

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

Ejemplo 48

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 10 489,4 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

15 **Ejemplo 49**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 303,5 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de 20 (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando *p*-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-*p*-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

25 **Ejemplo 50**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =

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

Ejemplo 51

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

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 523,3 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que 15 en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 52

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,5 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-cloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que 25 en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo.

99

97

Ejemplo 53

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

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

Ejemplo 54

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 577,1, 579,1 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las
etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa
(B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-clo-
ro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina,
que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-di-
20 cloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 55

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
25 557,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de
(A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) em-
pleando p-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-p-tolil-amina, que en la etapa

95

98

(C) se hace reaccionar con cloruro de 3-trifluormetil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 56

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

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

Ejemplo 57

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

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

Ejemplo 58

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) em-

pleando 4-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

5 **Ejemplo 59**

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

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

15 **Ejemplo 60**

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

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

25 **Ejemplo 61**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =

539,5 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-clorobencenosulfonilo.

Ejemplo 62

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

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

Ejemplo 63

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

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

Ejemplo 64

(+/-)-4-Fluor-N-(3-metoxi-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ci-

99

clohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

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

Ejemplo 65

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

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

Ejemplo 66

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

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

Ejemplo 67

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

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

Ejemplo 68

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 561,4, 563,4 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las
etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa
(B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-
fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-
amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de
20 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 69

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

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

103

en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 70

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

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

Ejemplo 71

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

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

Ejemplo 72

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 507,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) em-

pleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

5 **Ejemplo 73**

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

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

15 **Ejemplo 74**

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

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

25 **Ejemplo 75**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =

105

103

573,4 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluormetil-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 76

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

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

Ejemplo 77

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

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

Ejemplo 78

(+/-)-2-Metil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-

106

4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida

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

Ejemplo 79

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

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

Ejemplo 80

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

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

107

Ejemplo 81

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
5 557,4, 559,4 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo.
10

Ejemplo 82

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 519,5 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo.
20

Ejemplo 83

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
25 507,5 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa

(C) se hace reaccionar con cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo.

Ejemplo 84

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

5 **o-tolil-bencenosulfonamida**

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 489,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando o-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-o-tolil-amina, que en la etapa 10 (C) se hace reaccionar con cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 85

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

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

Ejemplo 86

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 509,5 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-

ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.

Ejemplo 87

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

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

Ejemplo 88

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

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

Ejemplo 89

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

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

hace reaccionar con cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 90

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

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

Ejemplo 91

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 503,5 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando bencilamina, obteniéndose la (+/-)-bencil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo.

20 **Ejemplo 92**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
25 557,4, 559,4 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,4-dicloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3,4-dicloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro

AAA

de 2-metil-bencenosulfonilo.

Ejemplo 93

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

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 577,2, 579,2 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3,4-dicloro-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3,4-dicloro-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo.
- 10

Ejemplo 94

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

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 520,3 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 1. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando anilina, obteniéndose la (+/-)-fenil-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 4-nitro-bencenosulfonilo.
- 20

Ejemplo 95

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

- Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 490,3 ($M+H^+$), por hidrogenación de la (+/-)-4-nitro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida con arreglo al procedimiento siguiente.
- 25

Se prepara una suspensión de (+/-)-4-nitro-N-fenil-N-

110

[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,55 g, 0,096 mmol) en isopropanol (3 ml) y se purga la mezcla con argón. A la suspensión se le añade hidróxido de paladio sobre carbón, que seguidamente se pone en atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco espumoso (0,039 g, 82 %).

Ejemplo 96

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

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

Ejemplo 97

20 **(-)-4-Metoxi-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida**

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

*

113

Ejemplo 98

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

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

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

(B) Acilación para obtener el 4-[(4-fluor-fenil)-(3-metoxi-benzoil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. A una solución de 4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,0 g, 17 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añade trietilamina (9,9 ml, 42 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,7 mmol) y cloruro de 3-metoxibenzoilo (3,5 g, 20 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 horas y se interrumpe la

reacción con una solución saturada de hidrogenocarbonato
sódico (50 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano,
se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico
anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se recoge el
5 residuo en éter obteniéndose un precipitado. La filtración
conduce al 4-[(4-fluor-fenil)-(3-metoxi-benzoil)-amino]-piper-
ridina-1-carboxilato de tert-butilo (6,2 g, 84 %) en forma de
sólido blanco, EM (ISP): m/e = 429,3 (M+H⁺).

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

(D) Obtención de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[trans-1-(2-
25 hidroxí-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida. A una
solución de N-(4-fluor-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-ben-
zamida (3,0 g, 9,1 mmol) en etanol (30 ml) se le añade óxido
de ciclohexeno (0,90 ml, 9,1 mmol). Se mantiene la mezcla

reaccionante en reflujo durante 44 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se mantiene el residuo en ebullición en éter durante 1 hora y después se enfría a temperatura ambiente obteniéndose un precipitado. La filtración conduce a la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[trans-1-(2-hidroxí-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida (3,5 g, 90%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e = 427,3 (M+H⁺).

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

(F) Obtención de la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxí-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-ben-

114

zamida. A una solución enfriada a -78°C de (+/-)-N-(4-fluor-
fenil)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-ben-
zamida (0,13 g, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le
añade fenil-litio (solución 1,7 M en ciclohexano/éter, 0,18
5 ml, 0,30 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C
durante 40 min, se interrumpe la reacción con una solución
saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrae la fase acuosa
con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan
con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con
10 vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice
($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1) obteniéndose la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-
[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-me-
toxi-benzamida (0,050 g, 34 %) en forma de espuma blanca, EM
(ISP): $m/e = 503,4$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Ejemplo 99

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al pro-
cedimiento ilustrado en los esquemas 2 y 4.

20 (A) Obtención de la (+/-)-trans-1-(2-hidroxi-ciclohe-
xil)-piperidin-4-ona. A una solución de 1,4-dioxa-8-azaespi-
ro[4.5]decano (14,7 g, 100 mmol) en etanol (75 ml) se le
añade óxido de ciclohexeno (10,0 g, 100 mmol). Se mantiene la
mezcla reaccionante en reflujo durante 40 horas, después se
25 enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se cromatogra-
fia el residuo a través de gel de sílice (hexano/acetato de
etilo 4:1) obteniéndose el (+/-)-trans-2-(1,4-dioxa-8-aza-es-
piro[4.5]dec-8-il)-ciclohexanol (22,1 g, 91 %) en forma de

117

sólido blanco, EM (ISP): $m/e = 241,2$ (M^+).

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

(B) Aminación reductora para obtener el (+/-)-trans-2-(4-fenilamino-piperidin-1-il)-ciclohexanol. Se trata una solución de (+/-)-trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-ona (0,68 g, 3,4 mmol) en etanol (4 ml) con anilina (0,32 g, 3,4 mmol) y tetraisopropóxido de titanio (1,2 g, 4,1 mmol). Se calienta la mezcla a 38°C y se agita durante 15 h. Se enfría a 0 °C mediante un baño de hielo/agua, se añade en porciones el borhidruro sódico (0,19 g, 5,1 mmol), con lo cual se origina una vigorosa liberación de hidrógeno. Se diluye la suspensión resultante con etanol (4 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con más etanol y se interrumpe la reacción por adición de hidróxido sódico 1N. Se separan dos fases y se

AAB

extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano. Se obtiene el (+/-)-trans-2-(4-fenilamino-piperidín-1-il)-ciclohexanol (0,50 g, 53 %) en forma de sólido blanco, EM (ISP): $m/e = 275,4 (M+H^+)$.

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

(D) Sulfonilación para obtener la (+/-)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidín-4-il]-N-fenil-bencenosulfonami-

117

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

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

120

118

Ejemplo 100

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

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

Ejemplo 101

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 521,5 ($M+H^+$), por separación cromatográfica de la (+/-)-N-[*cis*-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida a través de una columna quiral [Chiralpak AD, solución: etanol (2 ml)/heptano (3 ml), elución: etanol al 10% en heptano, caudal: 35 ml/min, longitud de onda: 245 nm, tiempo de retención: 39,56 min.].

Ejemplo 102

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
25 555,3 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-cloro-anilina, obteniéndose el (+/-)-trans-2-[4-(4-cloro-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanol, que se oxida

121

119

en la etapa (C) para obtener la (+/-)-2-[4-(4-cloro-fenil-amino)-piperidin-1-il]-ciclohexanona. Esta se hace reaccionar con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo en la etapa (D), obteniéndose la (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-5 ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 103

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

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

15 Ejemplo 104

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 20 573,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 102. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-fluorbenceno.

Ejemplo 105

(+/-)-N-(4-Cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-25 3-il-ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida

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

120

bromo-piridina.

Ejemplo 106

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

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

Ejemplo 107

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

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

Ejemplo 108

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
20 539,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-bromo-fluorbenceno.

Ejemplo 109

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

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

123

121

con 4-bromo-piridina.

Ejemplo 110

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

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

Ejemplo 111

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

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

Ejemplo 112

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
20 539,4 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 99. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-fluor-anilina, obteniéndose el (+/-)-trans-2-[4-(4-fluor-fenilamino)-piperidin-1-il]-ciclohexanol, que se oxida en la etapa (C) para obtener la (+/-)-2-[4-(4-fluor-fenil-
25 amino)-piperidin-1-il]-ciclohexanona. Esta se hace reaccionar después en la etapa (D) con cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo, obteniéndose la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. La

124

122

etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

Ejemplo 113

(+/-)-N-(*cis*-1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-ciclohe-
xil]-piperidin-4-il)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-bencenosul-

5 fonamida

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

10 **Ejemplo 114**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 557,3 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F)
del ejemplo 112. La etapa final (F) se lleva a cabo con 4-
bromo-fluorbenceno.

Ejemplo 115

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

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

25 **Ejemplo 116**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =

A25

123

540,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 112. La etapa final (F) se lleva a cabo con 3-bromo-piridina.

Ejemplo 117

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

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

20 Ejemplo 118

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

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

126

124

Ejemplo 119

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

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

Ejemplo 120

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

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

Ejemplo 121

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

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

25 Ejemplo 122

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

127

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

5 **Ejemplo 123**

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

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

10

15

Ejemplo 124

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

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

25

Ejemplo 125

(+/-)-N-[cis-1-[2-(4-Fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohe-

xil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosul-
fonamida

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

Ejemplo 126

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

10 mida

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

15 **Ejemplo 127**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
20 552,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F)
del ejemplo 123. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando
la 3-bromopiridina.

Ejemplo 128

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
525,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de
(A) a (C) del ejemplo 99. La etapa (D) se lleva a cabo em-

127

pleando el cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo, obteniéndose la (+/-)-4-cloro-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-fenil-bencenosulfonamida. La etapa final (F) se lleva a cabo con bromobenceno.

5 **Ejemplo 129**

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

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

Ejemplo 130

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

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

Ejemplo 131

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

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

Ejemplo 132

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

130

128

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 539,4 (M⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 128. La etapa final (F) se lleva a cabo empleando la 3-bromopiridina.

5 **Ejemplo 133**

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

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

Ejemplo 134

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

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

Ejemplo 135

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

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

131

129

Ejemplo 136

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

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

Ejemplo 137

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

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

15 **Ejemplo 138**

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

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

Ejemplo 139

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
519,4 (M+H⁺), una espuma blanca, del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 98. La etapa (A) se realiza empleando la 4-cloro-anilina, obteniéndose el 4-(4-cloro-

132

fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo que se acila en la etapa (B) para obtener el 4-[(4-cloro-fenil)-(3-metoxi-benzoil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. A continuación se desprotege este para obtener la N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida (C) y se hace reaccionar con óxido de ciclohexeno para obtener la (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-benzamida [etapa (D)]. La oxidación de la etapa (E) proporciona la (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida y la reacción con fenil-litio [etapa (F)] conduce al compuesto epigrafiado del ejemplo.

Ejemplo 140

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

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

20 Ejemplo 141

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 487,4 (M+H⁺), del modo descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 98. La etapa (A) se lleva a cabo empleando la 4-tolilamina, obteniéndose el 4-p-tolilamino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo que se acila en la etapa (B) con cloruro de 4-fluor-benzoilo para dar el 4-[(4-fluor-benzoil)-

p-tolil-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. Este se desprotege para dar la 4-fluor-N-piperidin-4-il-N-p-tolil-benzamida (C) y se hace reaccionar con óxido de ciclohexeno obteniéndose la (+/-)-4-fluor-N-[trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida [etapa (D)]. La oxidación de la etapa (E) proporciona la (+/-)-4-fluor-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida y la reacción con fenil-litio [etapa (F)] conduce al compuesto epigrafiado del ejemplo.

10 **Ejemplo 142**

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

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

132

Ejemplo 143

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

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

10 **Ejemplo 144**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 499,0 (M+H⁺), según el método descrito en las etapas de (A) a (F) del ejemplo 141. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando cloruro de 3-metoxi-benzoilo, obteniéndose el 4-[(3-metoxi-benzoil)-p-tolil-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. A continuación, este se desprotege (etapa C) obteniéndose la 3-metoxi-N-piperidin-4-il-N-p-tolil-benzamida y se hace reaccionar con óxido de ciclohexeno para dar la (+/-)-N-[trans-1-(2-hidroxi-ciclohexil)-piperidin-4-il]-3-metoxi-N-p-tolil-benzamida [etapa (D)]. La oxidación de la etapa (E) proporciona la (+/-)-3-metoxi-N-[1-(2-oxo-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida y la reacción con fenil-litio [etapa (F)] conduce al compuesto epigrafiado del ejemplo.

Ejemplo 145

(+/-)-4-Fluor-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-pi-

135

peridin-4-il]-benzamida

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

Ejemplo 146

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

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

Ejemplo 147

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

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

Ejemplo 148

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

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

Ejemplo 149

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
15 537,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de
(A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) em-
pleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-
fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que
seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro
20 de 3-trifluor-benzóilo.

Ejemplo 150

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =
25 537,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de
(A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) em-
pleando 3-metoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-(3-metoxi-
fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que

137

135

seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3,4-dicloro-benzoilo.

Ejemplo 151

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

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

Ejemplo 152

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

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

Ejemplo 153

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 525,4 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) em-

136

pleando 4-fluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-(4-fluor-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluor-benzoilo.

5 **Ejemplo 154**

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

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

15 **Ejemplo 155**

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

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

25 **Ejemplo 156**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e =

139

137

575,3 ($M+H^+$), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-trifluor-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(3-trifluormetil-fenil)-amina, que seguidamente se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 3-trifluor-benzoilo.

Ejemplo 157

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

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

Ejemplo 158

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

Se trata una solución de (+/-)-4-amino-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

140

138

(0,1 g, 0,2 mmol) en ácido acético (5 ml) con anhídrido acético (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporan los compuestos volátiles y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco 110:10:1. Se cristaliza el producto en hexano/éter, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,06 g, 59%) en forma de sólido blanco, EM (ISP): m/e = 532,5 (M+H⁺).

Ejemplo 159

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

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

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

Ejemplo 160

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 519,3 (M+H⁺), espuma blanca, con arreglo al método descrito

141

139

en el ejemplo 159 partiendo de la N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-piperidin-4-il-benzamida.

Ejemplo 161

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

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

Ejemplo 162

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

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

Ejemplo 163

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

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

142

Obtención de N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida. Se obtiene el compuesto epigrafiado por el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 98. La etapa (B) (acilación) se sustituye por el siguiente
5 procedimiento de sulfonilación. A una solución de 4-(4-fluor-fenilamino)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,00 g, 13,6 mmol) en diclorometano (60 ml) y piridina (32 ml) se le añade cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (3,40 g, 16,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40
10 horas se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (80 ml), se lava con ácido clorhídrico (2 x 50 ml, 0,5 N) y con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en éter obteniéndose un
15 precipitado. La filtración conduce al 4-[(4-fluor-fenil)-(4-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,70 g, 74 %) en forma de sólido blanco mate, EM (ISP): m/e = 465,2 (M+H⁺).

(A y B) Obtención de la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida y de la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida. A una solución de N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-piperidin-4-il-bencenosulfonamida (7,60 g, 20,8 mmol) en
25 etanol (30 ml) se le añade rac-3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano (2,50 g, 25,0 mmol). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante una noche, se concentra con vacío y se disuelve en diclorometano (60 ml), sulfóxido de dimetilo (30

141

ml) y trietilamina (4,93 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade por goteo una solución de un complejo de trióxido de azufre-piridina (7,47 g, 21,1 mmol) en sulfóxido de dimetilo (30 ml). Después de agitar durante 5 2,5 horas a t.a. se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (heptano-acetato de etilo 10 1:1) obteniéndose la N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(4-oxo-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (1,45 g, 25 %, primer compuesto eluido) en forma de aceite amarillo, EM (ISP): m/e = 463,2 (M+H⁺) y la N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(3-oxo-tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,120 g, 1,2 %, segundo compuesto 15 eluido) en forma de aceite amarillo, EM (ISP): m/e = 463,2 (M+H⁺).

(F) Obtención de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida. A una solución enfriada a -78°C de (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-4-metoxi-N-[1-(4-oxo-tetrahidro-pi- 20 ran-3-il)-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida (0,30 g, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade fenil-litio (solución 1,7 M en ciclohexano/éter, 0,84 ml, 1,4 mmol). 25 Después de agitar a -78°C durante 90 min se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran

142

y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose la (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxi-4-fenil-tetrahidro-piran-3-il)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida (0,040 g, 12%) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): m/e = 541,3 (M-H⁺).

Ejemplo 164

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

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

Ejemplo 165

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

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

Ejemplo 166

145

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

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

Ejemplo 167

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

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

Ejemplo 168

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

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

Ejemplo 169

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

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

Ejemplo 170

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

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

Ejemplo 171

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

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

Ejemplo 172

145

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

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

10 **Ejemplo 173**

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

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

Ejemplo 174

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

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

Ejemplo 175

5. 10. 15. 20. 25. 30. 35. 40. 45. 50. 55. 60. 65. 70. 75. 80. 85. 90. 95. 100.

148

146

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

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

Ejemplo 176

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

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

Ejemplo 177

20 **(+/-)-4-Dimetilamino-N-(3,5-dimetil-fenil)-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-benzamida**

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

149

Ejemplo 178

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

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

10 **Ejemplo 179**

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

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

Ejemplo 180

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

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

Ejemplo 181

150

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

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

Ejemplo 182

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

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

Ejemplo 183

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

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

Ejemplo 184

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

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

Ejemplo 185

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

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

Ejemplo 186

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 497,3 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando p-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-

150

ciclohexil)-piperidin-4-il]-p-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de benzo[1.3]dioxol-5-carbonilo.

Ejemplo 187

5 (+/-)-4-Ciano-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-p-tolil-benzamida

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

Ejemplo 188

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

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

Ejemplo 189

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 454,2 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) em-

153

pleando p-tolil-amina, obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-p-tolil-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de isonicotinoilo.

Ejemplo 190

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

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

Ejemplo 191

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

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

Ejemplo 192

25 (3-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-1-metil-1H-benzotriazol-5-carboxílico

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

Ejemplo 193

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

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

Ejemplo 194

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

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

Ejemplo 195

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

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

Ejemplo 196

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

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

Ejemplo 197

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

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 524,2 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-trifluormetoxi-anilina, obteniéndose la (+/-)-[cis-

154

1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-(4-trifluormetoxi-fenil)-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de nicotinoilo.

Ejemplo 198

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

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

15 Ejemplo 199

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

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

25 Ejemplo 200

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

157

155

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

Ejemplo 201

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

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

Ejemplo 202

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

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

158

156

Ejemplo 203

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

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

Ejemplo 204

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

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

Ejemplo 205

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 578,9 (M+H⁺), con arreglo al método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 2. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-acetilamino-anilina, obteniéndose la (+/-)-N-(3-

159

[cis-1-(2-fenil)-ciclohexil]-piperidin-4-ilamino]-fenil}-acetamida, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 2-metil-3-trifluormetil-benzoilo.

Ejemplo 206

- 5 (4-Metoxi-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-pirazina-2-carboxílico

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

10

Ejemplo 207

- 15 (2-Acetilamino-fenil)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-naftaleno-2-carboxílico

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

20

Ejemplo 208

- 25 (2-Fluor-4-trifluormetil-fenil)-[1-((1S,2S)-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (+/-)-isoxazol-5-carboxílico

158

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

Ejemplo 209

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

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

(B) Adición de la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina sobre la 2-bromo-piridina para obtener la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-
 25 2-il-amina. Se desgasifica una suspensión de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (1,00 g, 3,83 mmol) en tolueno (30 ml) con una corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón el acetato de

161

paladio(II) (27,0 mg, 0,12 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfos-
fino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 71,6 mg, 0,11 mmol), el tert-
butóxido sódico (0,45 g, 4,65 mmol) y la 2-bromopiridina
(0,49 g, 3,13 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70 °C
5 durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (30
ml) y éter de dietilo (30 ml) y se lava tres veces con una
solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica
con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite
anaranjado. La purificación se realiza por cromatografía
10 flash (diclorometano/metanol/NH₃ del 25 % 90:10:1). Se
obtiene la amina epigrafiada (0,326 g, 25 %) en forma de
aceite amarillo, EM (ISP): m/e = 336,3 (M+H⁺).

(C) Acilación para obtener la (+/-)-N-[cis-1-(2-fenil-
ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-piridin-2-il-benzamida. A una
15 parte alícuota de 2-tert-butylimino-2-dietilamino-1,3-dime-
til-perhidro-1,3,2-diazafosforina fijada sobre poliestireno
(PS-BEMP, 2,2 mmol/g, 0,120 g, 0,264 mmol) se le añade una
solución de (-/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-
il]-piridin-2-il-amina en THF (0,15 M, 0,6 ml, 0,088 mmol) y
20 una solución de cloruro de benzoilo en THF (1,17 M, 0,3 ml,
0,35 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante
18 horas, después se filtra y se lava con THF. Se inyecta el
líquido filtrado en una columna de cromatografía HPLC
preparativa (columna: YMC Combiprep C18, CCASS05-0520WT, 50 x
25 20 mm de diámetro interior, 3-5 µm 120 Å; caudal: 30 ml/min;
programa: 0-0,5' acetonitrilo al 20 % en agua + 0,05 % de
HCO₂H; 95 % @ 2,5'; 95 % @ 4,75'; 20 % @ 4,80'; fin del
programa @ 5 min). Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM

160

(ISP): m/e = 446,4 (MH⁺), en forma de sólido blanco (0,8 mg, 15 %).

Ejemplo 210

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 446,4 (MH⁺), según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 2-bromo-piridina obteniéndose la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-2-il-amina, que en la etapa (C) se hace reaccionar con cloruro de 5-metil-isoxazol-3-carbonilo.

Ejemplo 211

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): m/e = 440,4 (MH⁺), según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 3-bromo-piridina del modo siguiente: se desgasifica una suspensión de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (1,00 g, 3,88 mmol) en tolueno (30 ml) con una corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón un complejo de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (124 mg, 0,12 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 76,0 mg, 0,12 mmol), el tert-butoxido sódico (0,470 g, 4,89 mmol) y la 3-bromopiridina (0,483 g, 3,06 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70 °C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo

163

(30 ml) y éter de dietilo (30 ml) y se lava tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite rojo. La purificación se realiza por cromatografía flash (diclorometano/metanol/ NH_3 del 25 % 90:10:1). Se obtiene la (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]piridin-3-il-amina (0,260 g, 20 %) en forma de espuma anaranjada, EM (ISP): $m/e = 336,3$ ($M+H^+$). Esta se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzoílo.

10 **Ejemplo 212**

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

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

20 **Ejemplo 213**

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 420,4$ ($M+H$), según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 4-bromo-piridina del modo siguiente: se desgasifica una suspensión de (+/-)-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (0,303 g, 1,17 mmol) en tolueno (10 ml) con una

164

162

corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón el complejo de paladio(II) (8,0 mg, 0,036 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 23,0 mg, 0,037 mmol), el *tert*-butóxido sódico (0,280 g, 2,91 mmol) y el clorhidrato de 4-bromopiridina (0,194 g, 1,00 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70 °C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (10 ml) y éter de dietilo (10 ml) y se lava tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite anaranjado. Se realiza la purificación por cromatografía flash (diclorometano/metanol/ NH_3 del 25 a 65:10:1). Se obtiene la (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-piridin-4-il-amina (0,187 g, 47 %) en forma de espuma ligeramente amarilla, EM (ISP): $m/e = 336,3$ ($M+H^+$). Esta se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de benzoilo.

Ejemplo 214

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM (ISP): $m/e = 446,4$ ($M+H^+$), según el método descrito en las etapas de (A) a (C) del ejemplo 209. Se lleva a cabo la etapa (B) empleando 5-bromo-pirimidina del modo siguiente: se desgasifica una suspensión de (+/-)-[*cis*-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-amina (1,46 g, 5,65 mmol) en tolueno (35 ml) con una corriente de argón durante 10 minutos. Se añaden en atmósfera de argón un complejo de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (179 mg, 0,17 mmol), el rac-2,2'-bis(difenilfosfi-

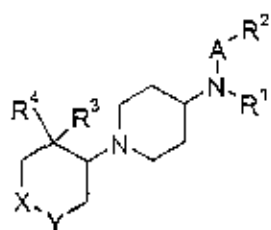
165

no)-1,1'-binaftilo (BINAP, 108,0 mg, 0,17 mmol), el tert-butóxido sódico (8,660 g, 6,87 mmol) y la 5-bromopirimidina (0,720 g, 4,53 mmol). Se sella el matraz y se calienta a 70 °C durante 3 horas. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (30 ml) y éter de dietilo (30 ml) y se lava tres veces con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo. Se lleva a cabo la purificación por cromatografía flash (diclorometano/metanol/NH3 del 25 % 90:10:1). Se obtiene la (+/-)-(cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il)-pirimidin-5-il-amina (0,392 g, 20,6 %) en forma de espuma anaranjada. EM (ICF): m/e = 337,3 (M+H⁺). Esta se hace reaccionar en la etapa (C) con cloruro de 5-metil-isoxazol-3-carbonilo.

164

Reivindicaciones

1. Compuestos de la formula



5

en la que

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

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

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

R⁴ es hidrógeno o hidroxilo;

20 A es -S(O)₂- o -C(O)-;

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

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

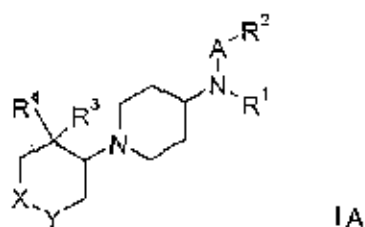
25 n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de

167

los mismos.

2. Compuestos de la fórmula



5

según la reivindicación 1, en los que

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

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

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

R⁴ es hidrógeno o hidroxí;

A es -S(O)₂- o -C(O)-;

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

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

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

25 4. Compuestos según la reivindicación 3, que son:

(+/-)-3,4-dicloro-N-fenil-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-pipe-

ridin-4-il]-bencenosulfonamida,

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

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

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

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

10 (+/-)-4-metoxi-N-[cis-1-(2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-il]-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfonamida o

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

5. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que
15 X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-C(O)-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidrógeno.

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

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

20 N-p-tolil-benzamida,

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

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

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

7. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que
X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-C(O)-$, R^3 es fenilo sin susti-

tuir y R⁴ es hidroxil.

8. Compuestos según la reivindicación 7, que son:

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

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

15

10. Compuestos según la reivindicación 9, que son:

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

- ii)-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohe-
 xil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidro-
 5 xi-ciclohexil]-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-
 il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-[2-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-ciclohexil]-pipe-
 ridin-4-il]-4-metoxi-N-(3-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida o
 10 (+/-)-N-[trans-1-(2-hidroxi-2-fenil-ciclohexil)-piperidin-4-
 il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida.

11. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los
 que X e Y son, ambos, $-CH_2-$, A es $-S(O)_2-$, R^3 es piridin-3-ilo
 o piridin-4-ilo y R^4 es hidroxil.

12. Compuestos según la reivindicación 11, que son:
 (+/-)-N-(4-cloro-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-
 ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 20 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-4-metoxi-N-fenil-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-
 ciclohexil)-piperidin-4-il]-4-metoxi-bencenosulfonamida,
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-4-il-ciclohexil)-piperi-
 25 din-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfona-
 mida o
 (+/-)-N-[cis-1-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-ciclohexil)-piperi-
 din-4-il]-4-metoxi-N-(3-trifluormetil-fenil)-bencenosulfo-

169

namida.

13. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{S}(\text{O})_2-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxilo.

5 14. Un compuesto según la reivindicación 13, que es: (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxilo-4-fenil-tetrahidropirano-3-il)-piperidino-4-il]-4-metoxibencenosulfonamida.

15. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que X es $-\text{CH}_2-$, Y es $-\text{O}-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 es fenilo sin sustituir y R^4 es hidroxilo.

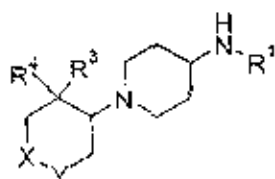
16. Un compuesto según la reivindicación 15, que es: (+/-)-N-(4-fluor-fenil)-N-[cis-1-(4-hidroxilo-4-fenil-tetrahidropirano-3-il)-piperidino-4-il]-3-metoxibenzamida.

17. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^3 es heteroarilo sin sustituir o sustituido por halógeno o alquilo inferior.

18. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X e Y son, ambos, $-\text{CH}_2-$, A es $-\text{C}(\text{O})-$, R^2 es heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior o halógeno y R^4 es hidrógeno.

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

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

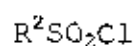


25

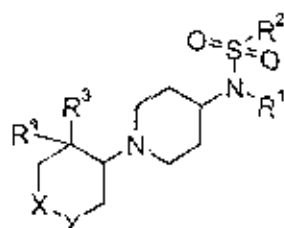
con un compuesto de la fórmula

172

- 127 -



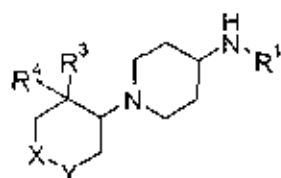
en presencia de una base y/o un capturador de protones para obtener un compuesto de la fórmula



5

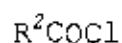
en la que X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



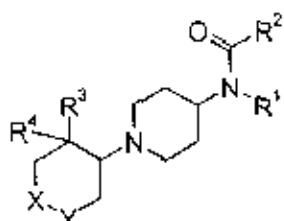
10

con un compuesto de la fórmula



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

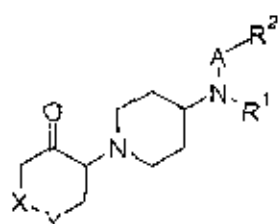
15 para obtener un compuesto de la fórmula



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

20 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

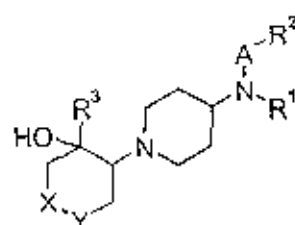
171



con un compuesto de la fórmula

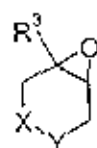


5 para obtener un compuesto de la fórmula



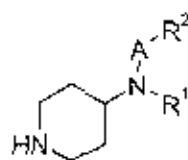
en la que A, X, Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, o

10 d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

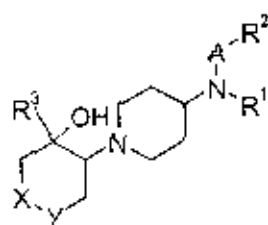


con un compuesto de la fórmula

15



para obtener un compuesto de la fórmula



20 .

174

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

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

5 20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 - 18, si se obtiene por un proceso reivindicado en
la reivindicación 19 o por un método equivalente.

21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos
reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 -
10 18 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

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

175

173

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-07-28-422
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TRASPASO

Caso 21508

Yo/Nosotros, el/los suscritor/s

Daniela **Alberati-Giani**, bióloga, una ciudadana italiana y suiza
Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen, Suiza

Simona Maria **Ceccarelli**, química, una ciudadana italiana
Offenburgerstrasse 29, CH-4057 Basilea, Suiza

Emmanuel **Pinard**, químico, un ciudadano francés
7 rue de Pujo, F-68480 Lindsdorf, Francia

Henri **Stalder**, químico, un ciudadano suizo
St. Johannis-Ring 145, CH-4056 Basilea, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada

Derivados de Piperidina-benzenosulfonamida

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

| <u>País</u> | <u>Fecha de Presentación</u> | <u>Número Serial</u> |
|-------------|------------------------------|----------------------|
| Europa | 17.02.2003 | 03003526.5 |

176

174

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza
este día 16.04.2003

177

175

(firma: ilegible)

Daniela Alberati-Giani

(firma: ilegible)

Simona Maria Ceccarelli

(firma: ilegible)

Emmanuel Pinard

(firma: ilegible)

Henri Stalder

Se requiere legalización
ver el lado reverso

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente mencionadas

Daniela **Alberati-Giani**, bióloga

Simona Maria **Ceccarelli**, Emmanuel **Pinard** y

Henri **Stalder**

todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien(es) conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza

(ilegible) ABRIL 2003

No. 5'376

Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

(firma: ilegible)

Heidi Fischer

178

176

Colombia

Caso 21508

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que el documento que aparece en el reverso llamado 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza, este día 08-12-2003 (día ocho de diciembre de dos mil tres)

Hay un sello.

(firma: ilegible)

Leg. Prot. 2003 No. 382

Notario

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 28 de julio de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

179
131

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Daniela Alberati-Giani, biologist
Simona Maria Cectarelli, Emmanuel Pinard and
Henri Stalder
all chemists

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

11. April 2003

No. 5'376

Fischer
Heidi Fischer

State Chancery of the
Canton of Basle-City



Colombia

Case 21508

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare, that the reverse *and above*
document entitled "Assignment" is a true copy of the original document which has been *forwarded in*
presented to me by *encl. 2*
5/11/03
mf

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 08-12-2003 (eighth day of December two thousand and three)



Leg. Prot. 7003 No. 382

Dr. Peter H. J. Star
Advokat und Notar
Petarskirchengasse 12
Postfach
CH-4001 Basel

APOSTILLE

Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *P. Fischer*

3. in seiner Eigenschaft als *Off. d. St.*

4. ist versehen mit dem *Stempel* Stempel des *St.*

Bez. d. d. 10. DEZ. 2003

5. in Basel (Bâle)

durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

6. ist

7. Siegel/Stamp

10. Unterschrift:



Fischer