CSA220563

QF

OK9

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-99632

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

½

TITULO: COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL RECEPTOR M_1 Y SUS USOS EN MEDICINA

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 19 de Septiembre de 2008

P2008/000159

OLARTERAIS[illegible]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-099632- -00000-0000
Fecha: 2008-09-19 16:53:24 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 368

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2008/000159**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB06 0NN
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos de America.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/052638 Fecha Marzo 20, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/107565 Fecha Septiembre 27, 2007

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL RECEPTOR M_1 Y SUS USOS EN MEDICINA**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4184

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Marzo 22, 2006	0605786.3

(9) **Comprobante de pago No.** 08-73,286 **Fecha** Septiembre 15 de 2008

(0) **ANEXOS**

2

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-002.051. Adjunto copia simple.
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones.
X	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
	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.
	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
	Arte final 12 x 12.
	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X	Otros. Búsqueda Internacional

(1) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(2) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/052638

3

1. **David, Gwyn COOPER,**
   New Frontiers Science Park South,
   Third Avenue,
   Harlow Essex CM19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Britanica

2. **Ian, Thomson FORBES,**
   New Frontiers Science Park South,
   Third Avenue,
   Harlow Essex CM19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Britanica

3. **Vincenzo GARZYA,**
   New Frontiers Science Park South,
   Third Avenue,
   Harlow Essex CM19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Britanica

4. **Jian JIN,**
   1250 South Collegeville Road,
   Collegeville, Pennsylvania 19426
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

5. **Yann LOUCHART,**
   New Frontiers Science Park South,
   Third Avenue,
   Harlow Essex CM19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Francesa

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/052638

6. **Graham WALKER,**
   New Frontiers Science Park South,
   Third Avenue,
   Harlow Essex CM19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

7. **Paul, Adrian WYMAN,**
   New Frontiers Science Park South,
   Third Avenue,
   Harlow Essex CM19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británico

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 73,286
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-099632- -00000-0000
Fecha: 2008-09-19 16:53:24 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 368

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4807095	12/09/2008	3,584,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
			TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTR
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

DE PINNA
NOTARIES

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debiday suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy ece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
35 Piccadilly London W1J OLJ
Telephone:+44 (0)20 7208 2900 Facsimile: +44 (0)20 7208 0066 DX No. 48521 Piccadilly 2

6

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **James Kerr Milligan**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **14 August 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City,Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/107565 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4184 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/052638

(22) International Filing Date: 20 March 2007 (20.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0605786.3 22 March 2006 (22.03.2006) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **COOPER, David, Gwyn** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **FORBES, Ian, Thomson** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **GARZYA, Vincenzo** [IT/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **JIN, Jian** [US/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **LOUCHART, Yann** [FR/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **WALKER, Graham** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **WYMAN, Paul, Adrian** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agents: **KONDO, Rie** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

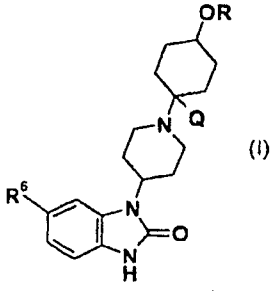
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,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

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:
— *with international search report*

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

(54) Title: BENZIMIDAZOLES WHICH HAVE ACTIVITY AT M1 RECEPTOR AND THEIR USES IN MEDICINE



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I), salts and solvates are provided: formula (I), wherein Q, R and R6 are as defined in the claims. Uses of the compounds for therapy, for example in the treatment of psychotic disorders and cognitive impairment, are also disclosed.

WO 2007/107565 A1

BENZIMIDAZOLES WHICH HAVE ACTIVITY AT M1 RECEPTOR AND THEIR USES IN MEDICINE

This invention relates to novel compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, in particular as antipsychotic agents.

Muscarinic acetylcholine receptors are members of the G protein coupled receptor superfamily which mediate the actions of the neurotransmitter acetylcholine in both the central and peripheral nervous system. Five muscarinic receptor subtypes have been cloned, M_1 to M_5. The muscarinic M_1 receptor is predominantly expressed in the cerebral cortex and hippocampus, although it is also expressed in the periphery e.g. exocrine glands.

Muscarinic receptors in the central nervous system, especially M_1, play a critical role in mediating higher cognitive processing. Diseases associated with cognitive impairments, such as Alzheimer's disease, are accompanied by loss of cholinergic neurons in the basal forebrain. Furthermore, in animal models, blockade or lesion of central cholinergic pathways results in profound cognitive deficits.

Cholinergic replacement therapy has largely been based on the use of acetylcholinesterase inhibitors to prevent the breakdown of endogenous acetylcholine. These compounds have shown efficacy versus symptomatic cognitive decline in the clinic, but give rise to side effects resulting from stimulation of peripheral muscarinic receptors including disturbed gastrointestinal motility and nausea.

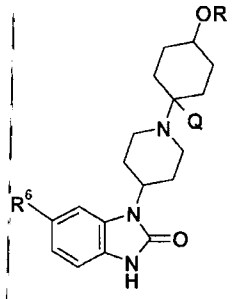
The dopamine hypothesis of schizophrenia suggests that excess dopaminergic stimulation is responsible for the positive symptoms of the disease, hence the utility of dopamine receptor antagonists to reduce psychotic symptoms. However, conventional dopamine receptor antagonists can cause extrapyramidal side effects (EPS) in patients, including tremor and tardive dyskinesias.

M_1 receptor agonists have been sought for the symptomatic treatment of cognitive decline. More recently, a number of groups have shown that muscarinic receptor agonists display an atypical antipsychotic-like profile in a range of pre-clinical paradigms. The muscarinic agonist, xanomeline, reverses a number of dopamine driven behaviours, including amphetamine induced locomotion in rats, apomorphine induced climbing in mice, dopamine agonist driven turning in unilateral 6-OH-DA lesioned rats and amphetamine-induced motor unrest in monkeys (without EPS liability). It also has been shown to inhibit A10, but not A9, dopamine cell firing and conditioned avoidance and induces *c-fos* expression in prefrontal cortex and nucleus accumbens, but not in striatum in rats. These data are all suggestive of an atypical antipsychotic-like profile.

Xanomeline has also been shown to reduce psychotic symptoms such as suspiciousness, hallucinations and delusions in Alzheimer's patients. However, the relatively non-selective nature of the compound gives rise to dose-limiting peripheral cholinergic side effects.

Certain M_1 receptor agonists are known, for example in PCT/GB2006/003585. We have now found a novel group of compounds which are M_1 receptor agonists.

In a first aspect therefore, the invention provides a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof:

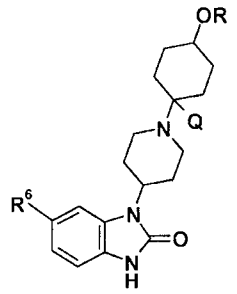


(I)

wherein:

- R^6 is selected from hydrogen, cyano, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6}alkoxy, and C_{1-6}alkoxy substituted with one or more fluorine atoms;
- R is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-6}alkyl and C_{2-6}alkynyl, any alkyl or cycloalkyl group being optionally substituted by one or more fluorine atoms; and
- Q is hydrogen or C_{1-6}alkyl.

The present invention also provides a compound of formula (Ia):



(Ia)

wherein:

R^6 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}alkoxy substituted with one or more fluorine atoms;
R is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-6}alkyl, any alkyl or cycloalkyl group being optionally substituted with one or more fluorine atoms; and
Q is hydrogen or C_{1-6}alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

As used herein, the term "alkyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms. For example, C_{1-6}alkyl means a straight or branched alkyl containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isobutyl, isopropyl, t-butyl and 1,1-dimethylpropyl.

As used herein, the term "alkoxy" refers to a straight or branched alkoxy group containing the specified number of carbon atoms. For example, C_{1-6}alkoxy means a straight or branched alkoxy group containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples of "alkoxy" as used herein include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy, 1-methylethyl-oxy, 2-methylprop-1-oxy, 2-methylprop-2-oxy, pentoxy or hexyloxy.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a non-aromatic hydrocarbon ring containing the specified number of carbon atoms. For example, C_{3-6}cycloalkyl means a non-aromatic carbocyclic ring containing at least three, and at most six, ring carbon atoms. Examples of "cycloalkyl" as used herein include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein, the term "alkynyl" refers to a linear or branched hydrocarbon group containing one or more carbon-carbon triple bonds and the specified number of carbon atoms. For example, C_{2-6}alkynyl means a linear or branched hydrocarbon group containing one or more carbon-carbon triple bonds and at least two, and at most six, carbon atoms. Examples of "alkynyl" as used herein include, but are not limited to, include ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl and hexynyl.

As used herein, the term "halogen" (or the abbreviated form "halo") refers to the elements fluorine (which may be abbreviated to "fluoro" or "F"), chlorine (which may be abbreviated to "chloro" or "Cl"), bromine (which may be abbreviated to "bromo" or "Br") and iodine (which may be abbreviated to "iodo" or "I"). Examples of halogens are fluorine, chlorine and bromine.

As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, a compound of formula (I) or a salt thereof) and a solvent. Such

solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include water, methanol, ethanol and acetic acid. The solvent used may be water and the solvate may also be referred to as a hydrate.

As used herein, the term "substituted" refers to substitution with the named substituent or substituents, multiple degrees of substitution being allowed unless otherwise stated. For example, there may be 1, 2, 3 or 4 substituents on a given substituted group. For example, if R^6 is a C_{1-6}alkyl group, it may be substituted by 1, 2, 3 or 4 fluoro groups; and if R^6 is a C_{1-6}alkoxy group, it may be substituted by 1, 2, 3 or 4 fluoro groups. For example, R^6 may be a C_{1-6}alkyl group substituted by 3 fluoro groups; and R^6 may be a C_{1-6}alkoxy group substituted by 3 fluoro groups. For example, R^6 may be CF_3. Similarly, if R is a C_{1-6}alkyl group substituted by one or more fluoro groups, it may be substituted by 1, 2, 3 or 4 fluoro groups; and if R is a C_{3-6}cycloalkyl group, it may be substituted by 1, 2, 3 or 4 fluoro groups. For example, R may be a C_{1-6}alkyl group substituted by 3 fluoro groups; and R may be a C_{3-6}cycloalkyl group substituted by 3 fluoro groups. For example, R may be CF_3 or CH_2F.

In one embodiment of the invention, R^6 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkoxy, and C_{1-6}alkoxy substituted with one or more fluorine atoms. .

In one embodiment, R^6 is cyano.

In one embodiment of the invention, R^6 is selected from hydrogen, cyano, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituted with one, two or three fluorine atoms, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkoxy, and C_{1-6}alkoxy substituted with one, two or three fluorine atoms.

In one embodiment, R^6 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-4}cycloalkyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, C_{1-3}alkoxy, and C_{1-3}alkoxy substituted with one or more fluorine atoms.

In one embodiment, R^6 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyl substituted with one or two fluorine atoms, C_{3-4}cycloalkyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, C_{1-3}alkoxy, and C_{1-3}alkoxy substituted with one, two or three fluorine atoms.

In one embodiment of the invention, R^6 is selected from halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6}alkoxy and C_{1-6}alkoxy substituted with one or more fluorine atoms.

In one embodiment of the invention, R^6 is selected from hydrogen, cyano, fluoro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, trifluoromethyl and cyclopropyl.

In one embodiment of the invention, R^6 is selected from fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, trifluoromethoxy and trifluoromethyl. In a further embodiment of the invention, R^6 is selected from chloro, bromo, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, trifluoromethoxy and trifluoromethyl. For example, R^6 is methyl.

In one embodiment, R is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkylC_{1-6}alkyl, any alkyl or cycloalkyl group being optionally substituted by one, two or three fluorine atoms.

In one embodiment, R is selected from C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl and C_{2-4}alkynyl, any alkyl or cycloalkyl group being optionally substituted by one, two or three fluorine atoms.

In one embodiment, R is C_{2-6}alkynyl. In one embodiment, R is C_{2-4}alkynyl. In one embodiment, R is propynyl.

In a further embodiment of the invention, R is selected from C_{1-3}alkyl, and C_{3-6}cycloalkylC_{1-3}alkyl, any alkyl or cycloalkyl group (for example any alkyl group) being optionally substituted with one or more fluorine atoms.

In a further embodiment, R is selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl and cyclopropylmethyl. In one embodiment, R is selected from methyl, ethyl, propyl and isopropyl.

In one embodiment of the invention, R is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-6}alkyl, any alkyl group being optionally substituted with one or more fluorine atoms.

In one embodiment of the invention, R is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-6}alkyl and C_{2-4}alkynyl, any alkyl or cycloalkyl group being optionally substituted by one, two or three fluorine atoms.

In a further embodiment, R is selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, CF_3, cyclopropylmethyl, propynyl and cyclobutyl.

In an embodiment of the invention, Q is selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl. In a further embodiment, Q is selected from hydrogen, methyl, ethyl and propyl. In one embodiment, Q represents hydrogen or methyl. In one embodiment, Q is hydrogen.

16

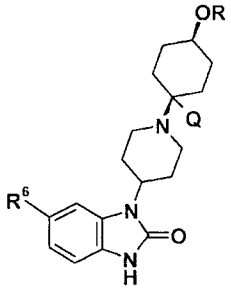
In one embodiment the salt or solvate of the compound of formula (I) is a pharmaceutically acceptable salt or solvate. In one embodiment, the invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

It will be appreciated that for use in medicine the salts of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable salts will be apparent to those skilled in the art and include for example mono- or di- basic salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, sulfamic phosphoric, hydroiodic, phosphoric or metaphosphoric acid; and with organic acids, such as tartaric, acetic, trifluoroacetic, citric, malic, lactic, fumaric, benzoic, formic, propionic, glycolic, gluconic, maleic, succinic, (1S)-(-)-10-camphorsulphonic, (1S)-(+)-10-camphorsulphonic, isothionic, mucic, gentisic, isonicotinic, saccharic, glucuronic, furoic, glutamic, ascorbic, anthranilic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, pantothenic, stearic, sulfinilic, alginic, galacturonic and arylsulfonic, for example naphthalene-1,5-disulphonic, naphthalene-1,3-disulphonic, benzenesulfonic, and p-toluenesulfonic, acids. Other non-pharmaceutically acceptable salts e.g. oxalates, may be used, for example in the isolation of compounds of formula (I) and are included within the scope of this invention. The compounds of the present invention may be in the form of their free base or pharmaceutically acceptable salts thereof, particularly the monohydrochloride, monoformate or monotrifluoroacetate salts.

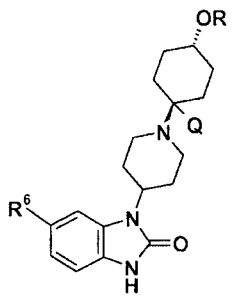
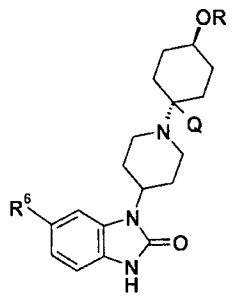
Certain of the compounds of formula (I) may form acid addition salts with less than one (for example, 0.5 equivalent of a dibasic acid) or one or more equivalents of an acid. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms thereof.

It will be appreciated that compounds of formula (I) can exist in *cis* or *trans* isomeric forms (the OR group on the cyclohexane ring in relation to the piperidine substituent).

Cis form:



It will be appreciated that the *trans* form may be drawn in the following different ways, although both represent the same isomeric form:

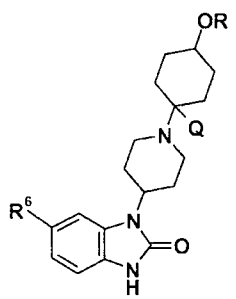
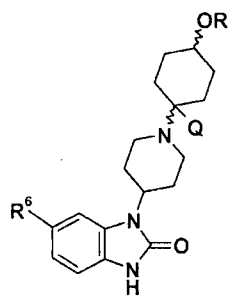



The individual isomers (*cis* and *trans*) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. The isomers may be separated one from the other by the usual methods or by methods detailed for the example compounds below. Any given isomer may also be obtained by stereospecific or asymmetric synthesis. The invention also extends to any tautomeric forms and mixtures thereof.

In one embodiment, the compounds of formula (I) are *trans* isomers.

In another embodiment, the compounds of formula (I) are *cis* isomers.

Mixtures of *cis*- and *trans*- compounds, or compounds in which the cis/trans conformation have not been determined, are drawn herein as shown below:

Compounds according to the invention include those specifically exemplified in the Examples section and named hereinafter including, without limitation:-

cis-6-Methyl-1-[1-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

trans-6-Methyl-1-[1-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

6-Methyl-1-{1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

6-Methyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
6-Methyl-1-(1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
6-Methyl-1-{1-[*cis*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
6-Methyl-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
6-Methyl-1-(1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
or a salt or solvate thereof, for example the hydrochloride salt, the trifluoroacetate salt or the formate salt.

In one embodiment, the salt of a compound listed above is a pharmaceutically acceptable salt.

Examples of the present invention includes:

1. 6-Methyl-1-[1-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
2. 6-Methyl-1-[1-(*trans*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
3. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
4. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
5. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
6. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
7. 6-Methyl-1-(1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
8. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
9. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
10. 6-Methyl-1-(1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
11. *cis* -(1-[4-(Ethoxyl)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
12. *trans* 1-(1-[4-(Ethoxyl)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
13. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

14. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
15. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(trifluoromethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
16. 6-Ethyl-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
17. 6-Cyclopropyl-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
18. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(methyloxy)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
19. *cis*-1-{1-[4-(Ethoxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
20. *trans*-1-{1-[4-(Ethoxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
21. 6-Methyl-1-[1-(4-trifluoromethoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
22. 1-(1-{*cis*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
23. 1-(1-{*trans*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
24. *trans*-6-Methyl-1-[1-(4-cyclopropyloxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
25. *cis* -1-(1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
26. *trans*-1-(1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
27. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
28. 6-Ethyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
29. 6-Cyclopropyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
30. *cis*-1-{1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
31. *trans*-1-{1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
32. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
33. 1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
34. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
35. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

36. *trans*-6-Methyl-1-[1-(1-ethyl-4-propoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
37. 3-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile
38. 3-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-2-oxo-2, 3-dihydro-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile
39. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(methylsulfonyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
40. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
41. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
42. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
43. 6-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
44. 6-Chloro-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
45. 6-(Ethyloxy)-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
46. 6-(Ethyloxy)-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
47. 6-Chloro-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

and salts and solvates thereof, for example the hydrochloride salt, the trifluoroacetate salt or the formate salt.

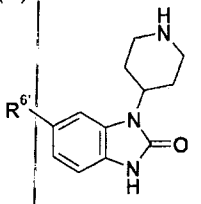
It will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of formula (I), which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be administered orally or parenterally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Further, certain compounds of the invention may act as prodrugs of other compounds of the invention. All protected derivatives and prodrugs of compounds of the invention are included within the scope of the invention. Examples of suitable protecting groups for the compounds of the present invention are described in Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 and in Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 – 316 and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference). It will further be appreciated by those skilled in the art, that certain moieties, known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described by H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (the disclosure in which document is incorporated herein by reference) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within

21

compounds of the invention. Suitable prodrugs for compounds of the invention include : esters, carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

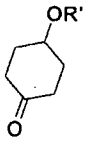
In a further aspect, the invention provides a general process (A1) for preparing compounds of formula (I) in which Q=H, which process comprises:

coupling a compound of formula (II):



(II)

with a compound of formula (III)



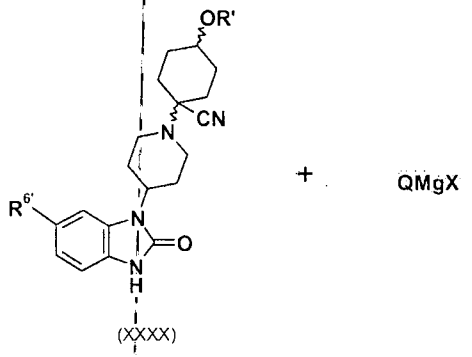
(III)

wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, and R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R.

The reaction is carried out under conditions suitable for reductive alkylation. The reductive alkylation reaction is typically carried out using sodium triacetoxyborohydride in dichloroethane, optionally in the presence of triethylamine, and optionally in the presence of titanium tetraisopropoxide. Alternatively sodium cyanoborohydride can be used as the reducing reagent in solvents such as methanol or ethanol, or the reductive alkylation can be effected under catalytic hydrogenation conditions using a palladium catalyst. In a further variation, the compounds (II) and (III) can be condensed under dehydrating conditions e.g. molecular sieves or magnesium sulfate, and the resultant imine or enamine reduced using for example sodium borohydride or by catalytic hydrogenation.

This reaction can generate a mixture of *cis* and *trans* isomers which can be separated by chromatography or crystallisation.

A modification of general process (A1) is required where Q is C_{1-6} alkyl. Thus, in general process (A2), a compound of formula (II) can be reacted with a compound of formula (III) in the presence of a source of cyanide, e.g. acetone cyanohydrin, to form the cyano intermediate (XXXX) which can be reacted with an alkyl Grignard reagent QMgX to form compounds of formula (I) in which Q is C_{1-6} alkyl.



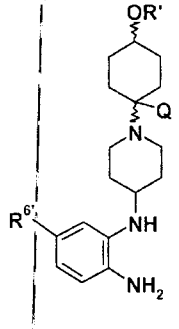
(XXXX)

wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, and R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, Q is C_{1-6} alkyl, and X is bromo or iodo or chloro.

This reaction can generate a mixture of *cis* and *trans* isomers which can be separated by chromatography or crystallisation.

In a further aspect, the invention provides a general process (B) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

coupling a compound of formula (IV)



(IV)

with a compound of formula (V)



(V)

wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, Q is as previously defined, and X and Y both represent leaving groups. X and Y can be the same or different and examples are Cl, PhO, EtO, imidazole. When X and Y are both Cl, i.e. phosgene, this reagent can be generated in situ e.g. from diphosgene or triphosgene.

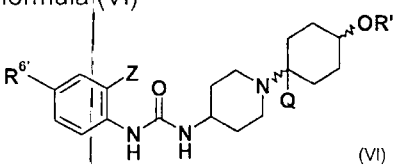
The above reaction is carried out using standard methodology e.g. reacting the diamine (IV) with the reagent (V) in an inert solvent for example dichloromethane or toluene,

optionally in the presence of a base such as triethylamine or potassium carbonate, and optionally with heating.

It will be appreciated that compounds of formula (IV) can be pure *cis* or *trans* isomers, or a mixture of isomers. If necessary, separation of pure *cis* and *trans* isomers after the reaction with (V) can be achieved by chromatography or crystallisation.

In a further aspect, the invention provides a general process (C) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

treatment of a compound of formula (VI)



(VI)

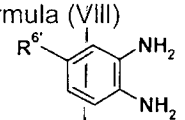
with a palladium or copper catalyst (VII) to effect an intramolecular cyclisation; wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, Q is as previously defined, and Z is a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate.

The cyclisation reaction can be carried out using a variety of palladium or copper reagents as described in the literature (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535, or JACS, 2002, 124, 7421.)

It will be appreciated that compounds of formula (VI) can be pure *cis* or *trans* isomers, or a mixture of isomers. If necessary, separation of pure *cis* and *trans* isomers after the intramolecular cyclisation can be achieved by chromatography or crystallisation.

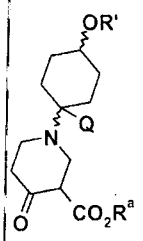
In a further aspect, the invention provides a general process (D) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

coupling a compound of formula (VIII)



(VIII)

with a compound of formula (IX)



(IX)

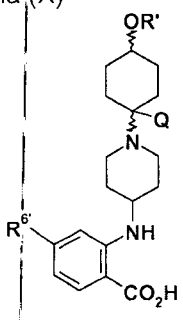
wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, Q is as previously defined, and R^a is a C_{1-5} alkyl group.

The condensation and cyclisation reactions can be carried out under reaction conditions similar to those described in the literature for an analogous process (see eg US 3161645) (for example heating in an inert solvent such as xylene) followed by reduction of the piperidine double bond using for example catalytic hydrogenation over palladium or Raney nickel.

It will be appreciated that compounds of formula (IX) can be pure *cis* or *trans* isomers, or a mixture of isomers. If necessary, separation of pure *cis* and *trans* isomers after the intramolecular cyclisation can be achieved by chromatography or crystallisation.

In a further aspect, the invention provides a general process (E) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

reaction of a compound of formula (X)



(X)

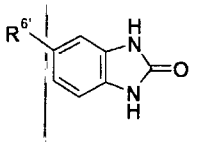
wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, and Q is as previously defined; with diphenylphosphoryl azide or other reagent/combination of reagents to effect the Curtius rearrangement of compound (X), followed by intramolecular cyclisation.

The Curtius rearrangement is typically carried out by mixing the two reactants in an inert solvent such as toluene, optionally with heating.

It will be appreciated that compounds of formula (X) can be pure *cis* or *trans* isomers, or a mixture of isomers. If necessary, separation of pure *cis* and *trans* isomers after the intramolecular cyclisation can be achieved by chromatography or crystallisation.

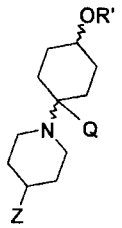
In a further aspect, the invention provides a general process (F) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

coupling a compound of formula (XI):



(XI)

with a compound of formula (XII)



(XII)

wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, Q is as previously defined, and Z is hydroxy or a leaving group such as chloro, bromo or iodo, or alkyl/aryl sulfonate.

The alkylation reaction can be carried out under classical alkylation (Z = a leaving group) or Mitsunobu reaction (Z = OH) conditions. Using classical alkylation conditions, the benzimidazolone intermediate (XI) can be deprotonated using a base such as sodium hydride in an inert solvent such as dimethylformamide, and then treated with the alkylating reagent (XII), optionally with heating. The Mitsunobu reaction with (XII) Z = OH can be carried out using standard conditions e.g. triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate in an inert solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran at room temperature.

It will be appreciated that compounds of formula (X) can be pure *cis* or *trans* isomers, or a mixture of isomers. If necessary, separation of pure *cis* and *trans* isomers after the intramolecular cyclisation can be achieved by chromatography or crystallisation.

Conversion of $R^{6'}$ to R^6 or interconversions of R^6 may be accomplished as indicated below.

For example, when $R^{6'}$ is a halogen, it can be converted to an alkoxy, trifluoromethyl or methylsulphonyl group by copper catalysed reaction, using an alcohol, methyl

26

fluorosulfonyl(difluoro)acetate or sodium methanesulphinate respectively. It may also be converted to an alkyl group with an organometallic reagent, for example an alkylstannane.

As another example, when $R^{6'}$ is hydroxy, it may be converted to alkoxy by reaction with an alkyl halide or sulfonate, or to trifluoromethoxy by conversion to the xanthate followed by oxidation in the presence of fluoride ion.

As a further example, when $R^{6'}$ is methyl, it may be converted to trifluoromethyl by chlorination or bromination followed by displacement of the introduced halogens with fluoride.

Conversion of R' to R or interconversions of R may be accomplished as indicated below.

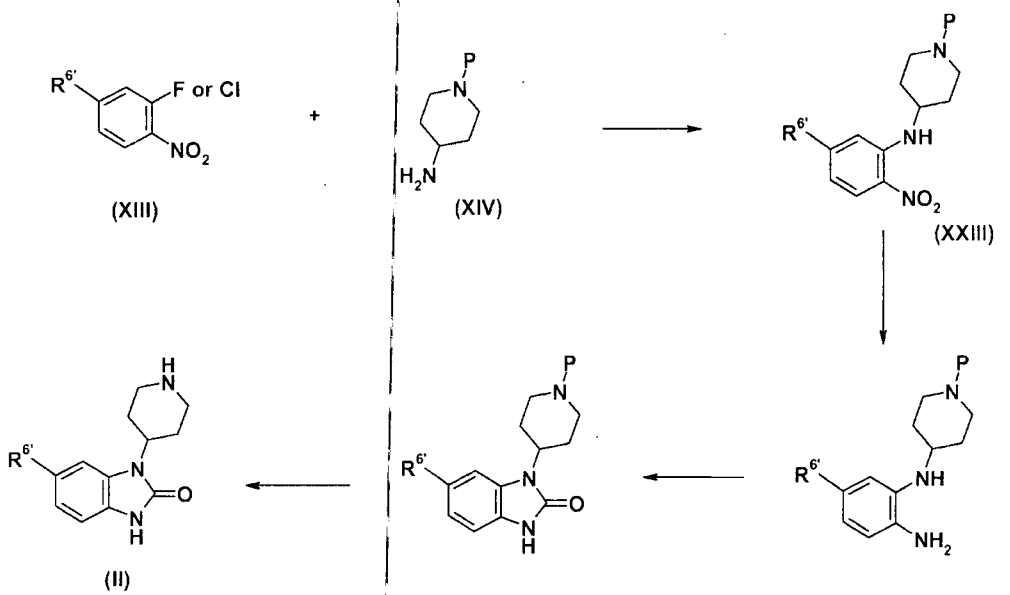
For example when R' is benzyl, the benzyl group can be removed using standard methodology, e.g. catalytic hydrogenation over palladium on carbon, to provide the alcohol. Alkylation of the resultant alcohol using a strong base e.g. sodium hydride and a C_{1-6} alkylating agent e.g. methyl iodide or ethyl iodide or propyl iodide, will afford the desired product. It will be appreciated that protection of any NH functionality present in the molecule may be necessary.

As another example, when R is methyl, the methyl group can be removed by treatment with a dealkylating agent such as boron tribromide to afford the alcohol intermediate, which can be alkylated in a similar manner to that described above. Alternatively the alcohol intermediate can be converted to R is trifluoromethyl by conversion to the xanthate followed by oxidation in the presence of fluoride ion.

Compounds of formula (II) are generally known in the literature or can be prepared by a range of different processes for example:

(a) displacement of an ortho-fluoro or ortho-chloro nitrobenzene intermediate (XIII) with the amine (XIV), wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, and P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, to give (XXIII), followed by reduction of the nitro group, cyclisation using phosgene or a phosgene equivalent, and deprotection of the piperidine nitrogen using standard literature conditions (Scheme 1).

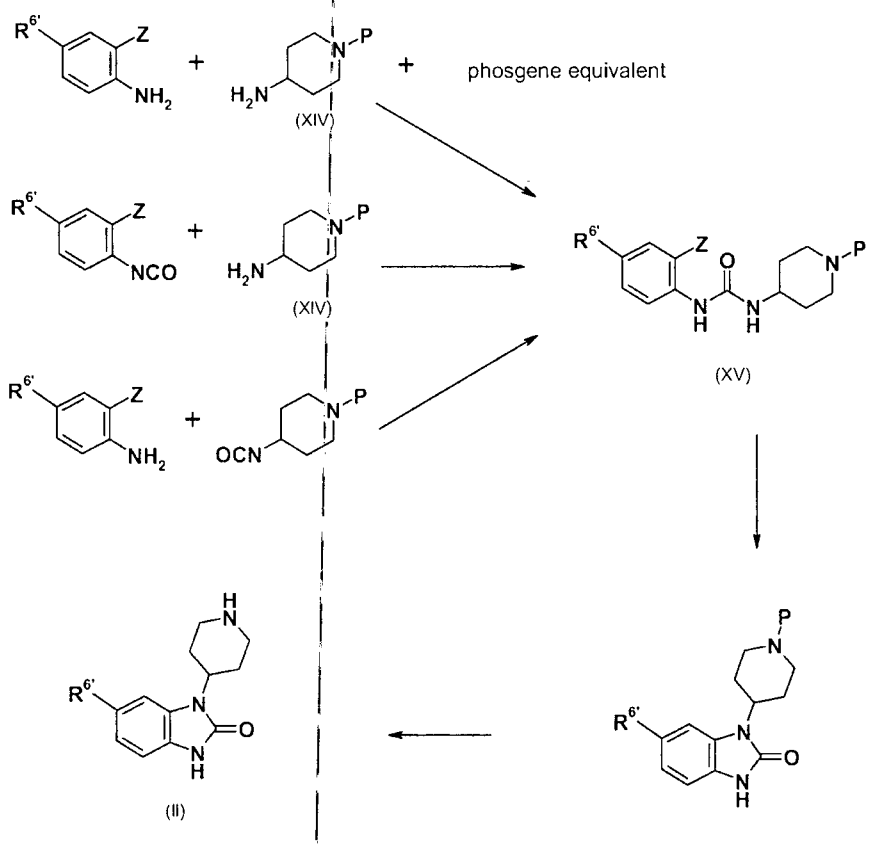
Scheme 1.



Compounds of formula (XIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology. The compound (XIV) in which P = Boc is commercially available

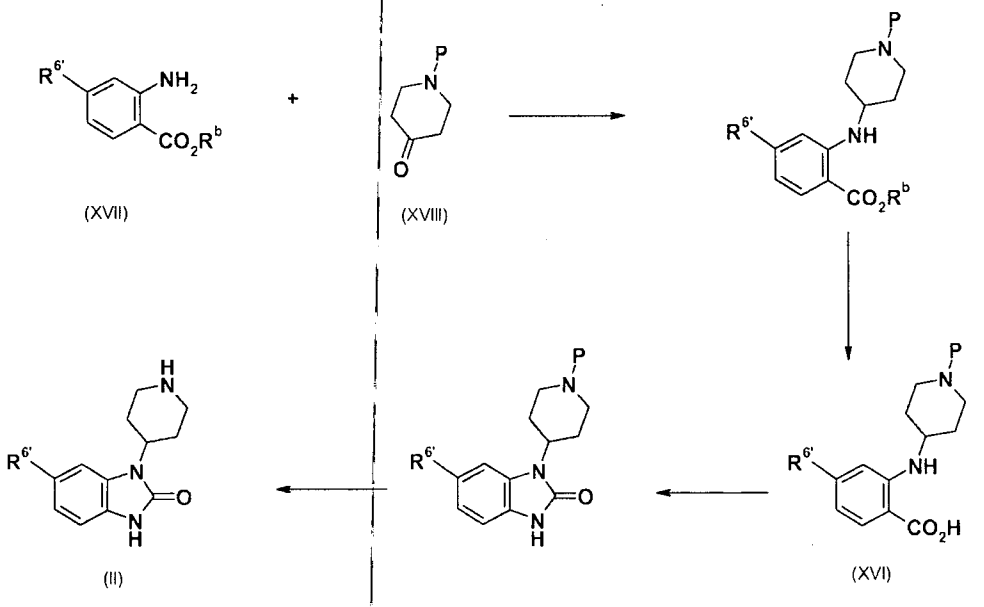
(b) metal catalysed cyclisation of an intermediate (XV) followed by deprotection of the piperidine nitrogen, wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and Z represents a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate. Reaction conditions for the metal catalysed cyclisation are summarised in Process C. The urea (XV) can be prepared using any of the classical methods for urea formation as illustrated in Scheme 2. The starting materials for this process are commercially available or can be prepared using standard methodology.

Scheme 2.



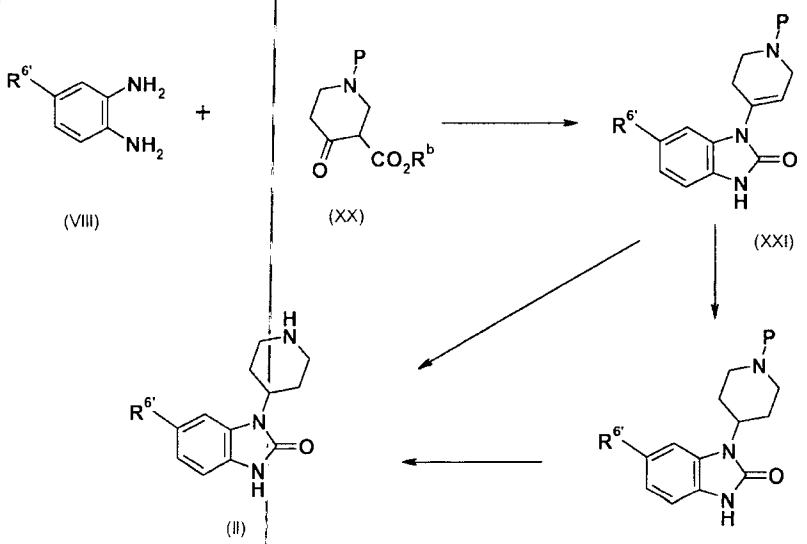
(c) Curtius rearrangement of an intermediate (XVI), wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and R^b represents H or a C_{1-5} alkyl group e.g. methyl or ethyl, followed by intramolecular cyclisation and deprotection of the piperidine nitrogen (Scheme 3). The anthranilic acid or ester starting materials (XVII) are commercially available or can be made by standard methodology. The piperidone starting material (P = Boc or benzyl) is commercially available. The Curtius rearrangement can be effected using the conditions described under process E.

Scheme 3.



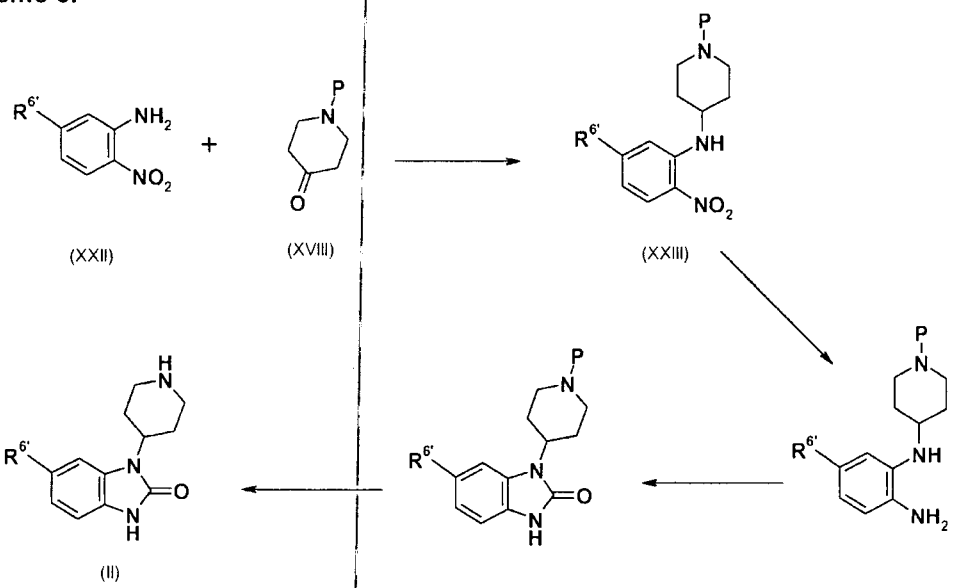
(d) Condensation of an orthophenylenediamine (VIII) with a 3-alkoxycarbonyl-4-piperidone (XX), wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl and R^b is a C_{1-5} alkyl group (Scheme 4), by heating in an inert solvent at elevated temperature, to afford the tetrahydropyridine intermediate (XXI). Hydrogenation of the double bond and deprotection of the piperidine nitrogen can be accomplished separately or concomitantly dependent on the precise nature of the protecting group P, to afford the desired product (II). Compounds of formula (VIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology. Compounds of formula (XX) are commercially available or can be prepared by standard methodology.

Scheme 4.



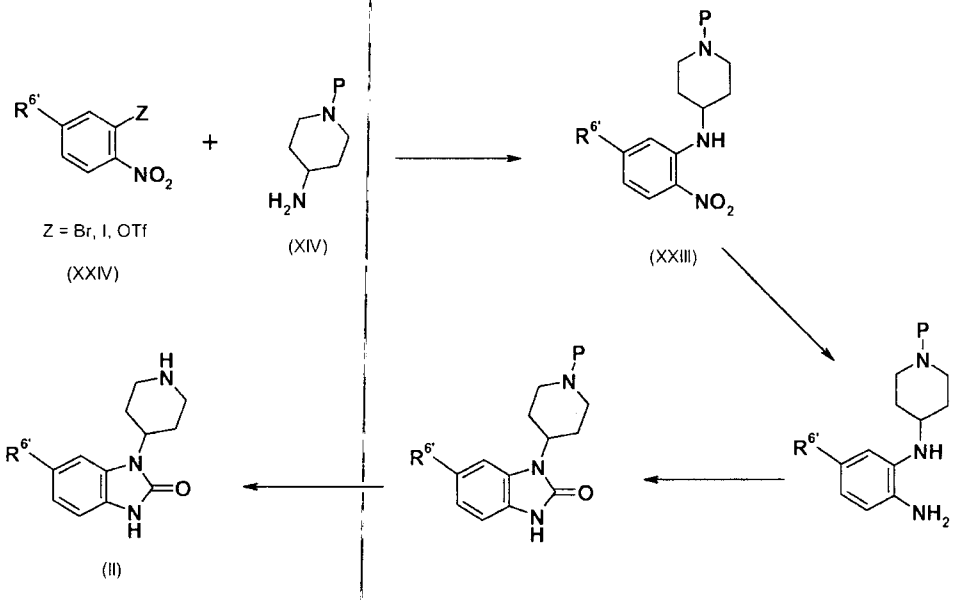
(e) Reductive alkylation of an ortho nitroaniline (XXII) with an N-protected 4-piperidone (XVIII), wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, and P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, using for example sodium triacetoxyborohydride to give the intermediate (XXIII). Reduction of the nitro group, followed by cyclisation and deprotection as described hereinbefore provides the desired product (II) (Scheme 5). Compounds of formula (XXII) and (XVIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology

Scheme 5.



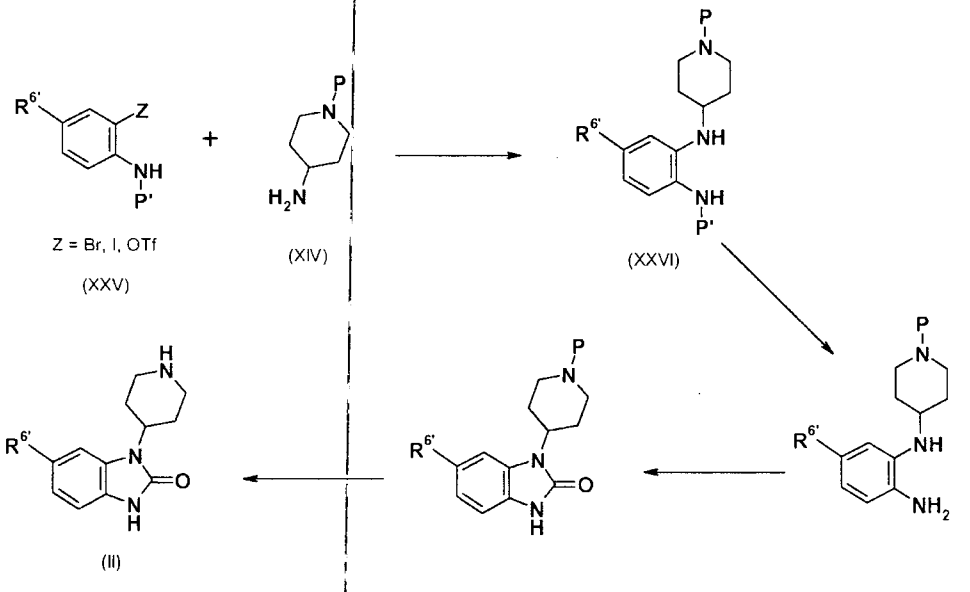
(f) metal catalysed reaction between the amine (XIV) and a suitably substituted nitrobenzene compound (XXIV) wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and Z represents a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate (Scheme 6). This process generates intermediates of formula (XXIII) and subsequent reactions are similar to that for Scheme 5. Compounds of formula (XXIV) are commercially available or can be prepared by known methodology. The compound (XIV) in which P = Boc is commercially available

Scheme 6.



(g) metal catalysed reaction between the amine (XIV) and the protected aniline (XXV), wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, P and P' independently represent a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and Z represents a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate, to give the intermediate (XXVI) (Scheme 7). Deprotection of the aniline followed by the same reaction sequence as in Scheme 6 affords the desired intermediate (II). Compounds of formula (XXV) are commercially available or can be prepared by known methodology e.g. halogenation ortho to the optionally protected aniline group. The compound (XIV) in which P = Boc is commercially available

Scheme 7.

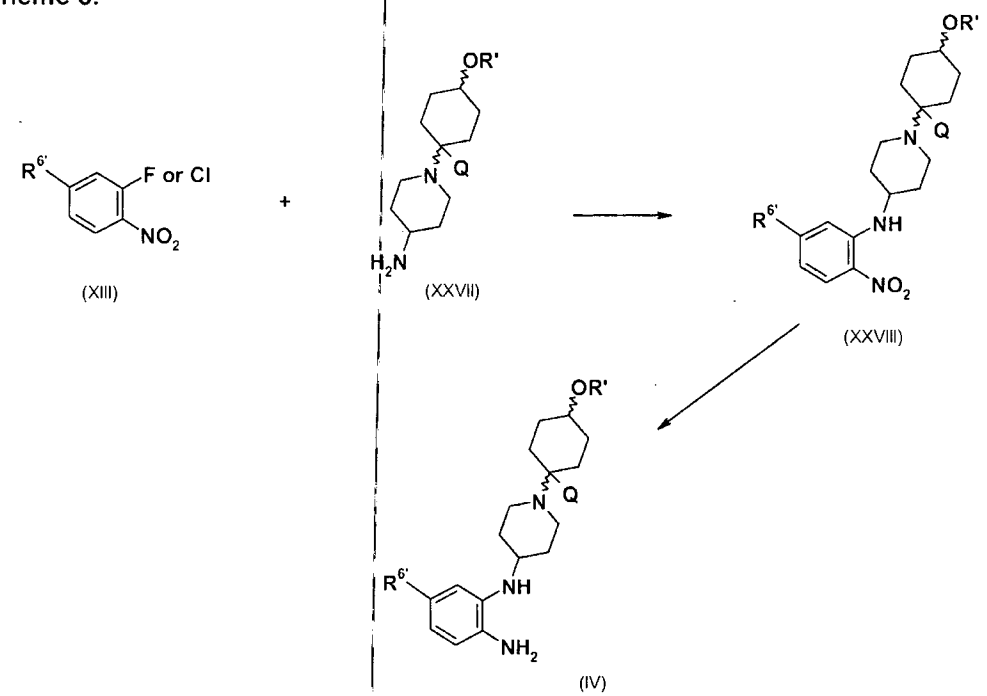


The compounds of formula (III) can be prepared by standard literature methodology.

Compounds of formula (IV) can be prepared by a number of different processes e.g.

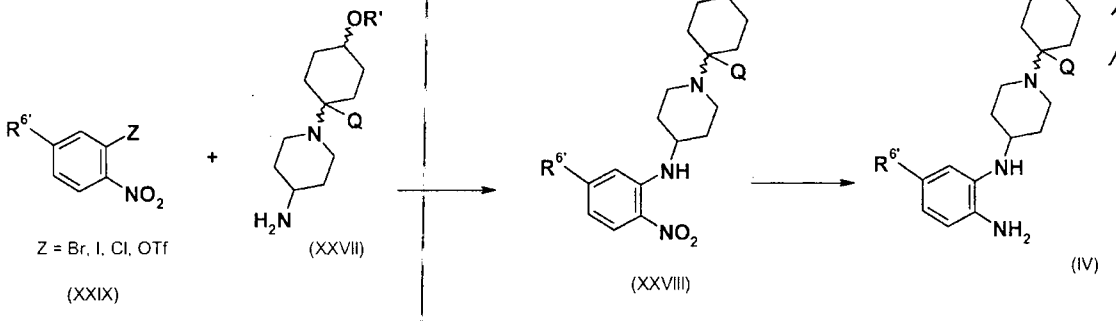
(h) displacement of an ortho-fluoro or ortho-chloro nitrobenzene intermediate (XIII) with the amine (XXVII) wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, and Q is as previously defined, to afford compound (XXVIII) followed by reduction of the nitro group using standard conditions e.g. hydrogenation over palladium or Raney nickel (Scheme 8). Compounds of formula (XIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology. It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

Scheme 8.



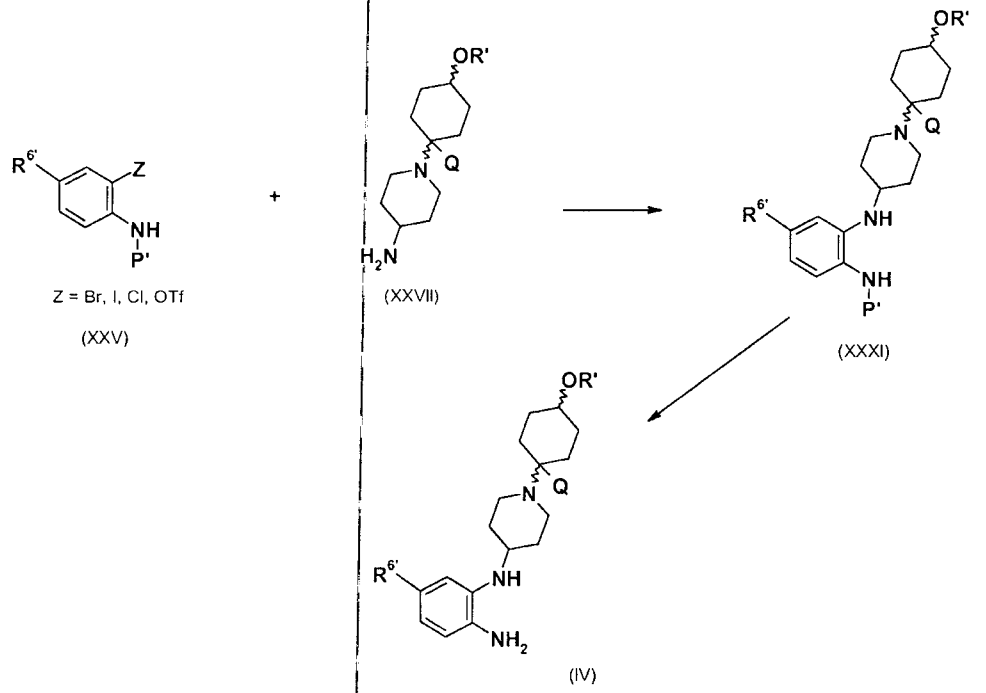
(i) metal catalysed reaction of the amine (XXVII) with the ortho substituted nitrobenzene (XXIX), wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, and Q is as previously defined, to afford compound (XXVIII) (Scheme 9) followed by the same reactions as illustrated in Scheme 8. Compounds of formula (XXIX) are commercially available or can be prepared by standard methodology. It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

Scheme 9.



(j) metal catalysed reaction of the amine (XXVII) with the protected aniline derivative (XXV), wherein wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as previously defined, or a group convertible to R, and Q is as previously defined, and P' represents a nitrogen protecting group such as acetyl, trifluoroacetyl, Boc, phthalimide, to afford compound (XXXI) (Scheme 10) followed by deprotection of the aniline group. Compounds of formula (XXV) are commercially available or can be prepared by standard methodology. It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

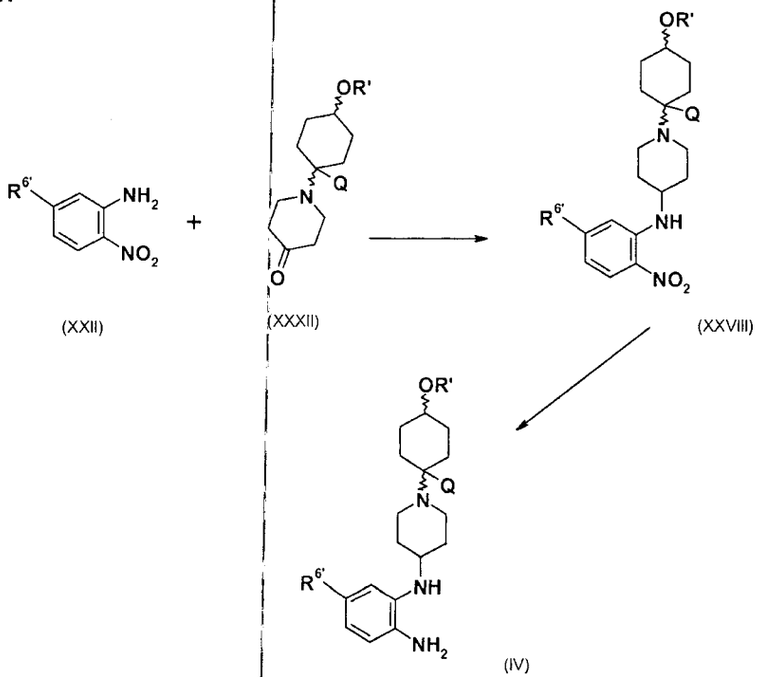
Scheme 10.



(k) Reductive alkylation of an ortho nitroaniline (XXII) with the piperidone (XXXII) wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6, R' is a group R as

previously defined, or a group convertible to R, and Q is as previously defined, using for example sodium triacetoxyborohydride in dichloroethane to give the intermediate (XXVIII) (Scheme 11). Reduction of the nitro group using, for example, palladium on carbon or Raney nickel affords the desired intermediate (IV). It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

Scheme 11.



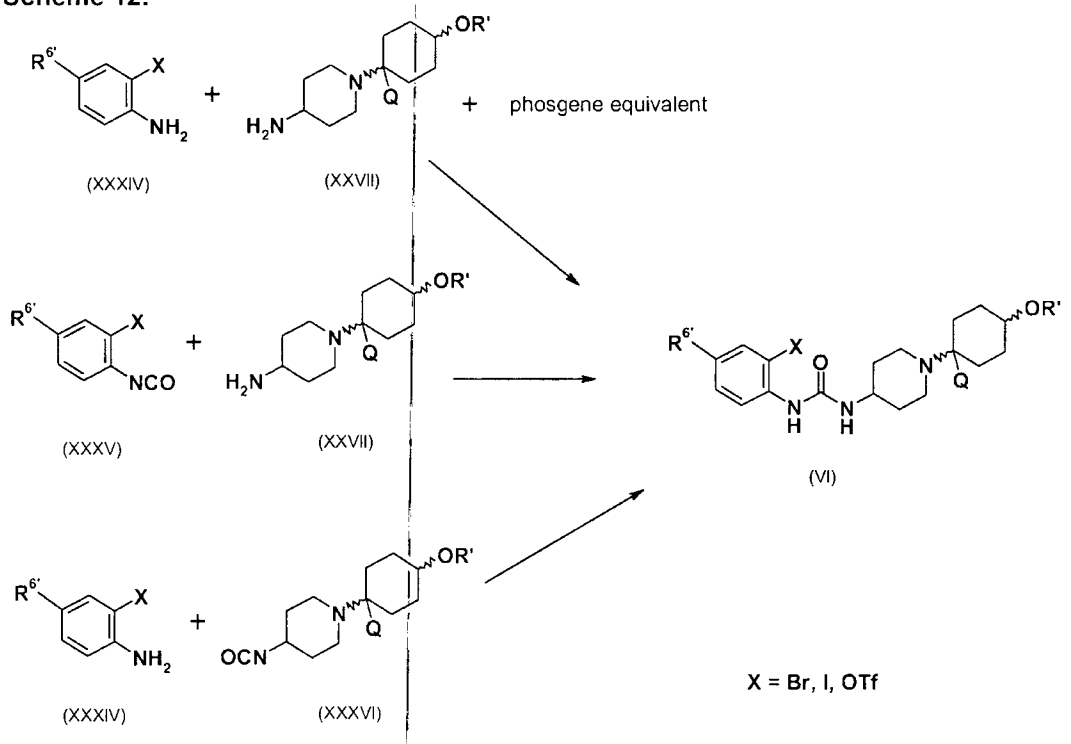
Compounds of formula (V) are commercially available e.g. carbonyl diimidazole, phosgene, phosgene solution in toluene, diphosgene, triphosgene, phenyl chloroformate, diethyl carbonate.

Compounds of formula (VI) can be prepared by a variety of processes e.g. urea formation can be achieved as shown in Scheme 12 by

- combining the two amines (XXXIV) and (XXVII) with phosgene or a phosgene equivalent using standard conditions Phosgene equivalents include carbonyl diimidazole, diphosgene, triphosgene, phenyl chloroformate
- reacting the amine (XXVII) with the isocyanate (XXXV)
- reacting the amine (XXXIV) with the isocyanate (XXXVI)

Both isocyanates can be prepared from the corresponding amines using standard methodology for isocyanate formation.
It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

Scheme 12.



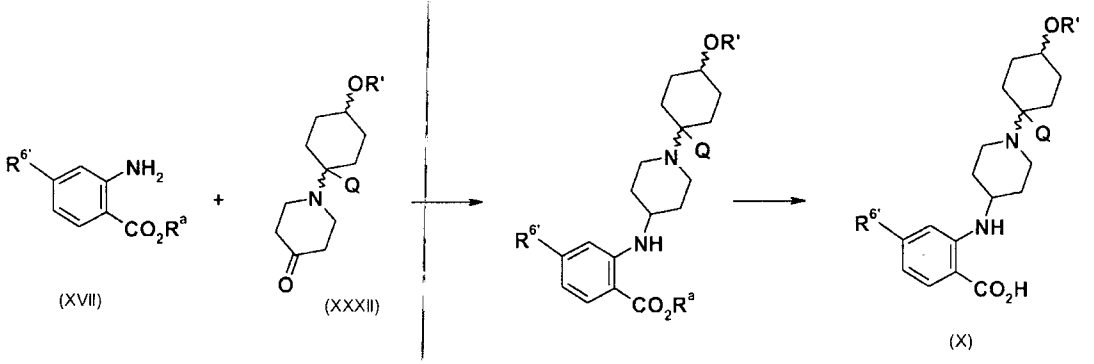
Palladium and copper catalysts (VII) are commercially available or can be prepared as described in the literature (see references in Process C).

Compounds of formula (VIII) are commercially available or can be prepared by known literature routes e.g. reduction of a mono or dinitrobenzene precursor.

Compounds of formula (IX) can be prepared by reductive alkylation of the 3-alkoxycarbonyl-4-piperidone with cyclohexanone (III).

Compounds of formula (X) can be prepared as shown in Scheme 13. Reductive alkylation of an anthranilic acid or ester (XVII) with the ketone (XXXII), followed if appropriate by hydrolysis of the ester group. It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

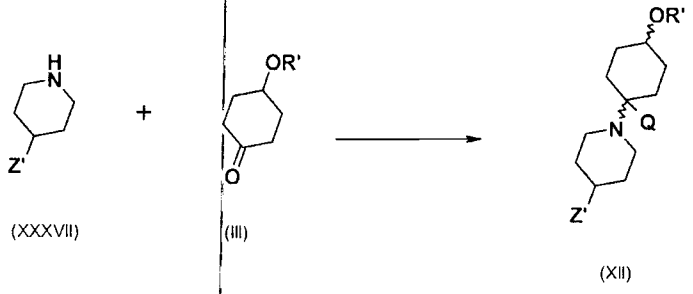
Scheme 13.



Compounds of formula (XI) are commercially available or can be prepared by literature processes.

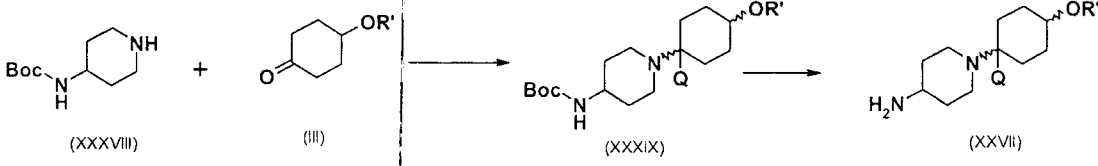
Compounds of formula (XII) where Q = H can be prepared as shown in Scheme 14, by reductive alkylation of (XXXVII) where Z' represents Z or a group convertible to Z with the ketone (III). Conversion of a Z' hydroxy group to Z = chloro or bromo can be accomplished using standard methodology e.g. treatment with thionyl chloride or triphenylphosphine/carbon tetrabromide. It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

Scheme 14.



The compound (XXVII) where Q = H can be prepared as shown in Scheme 15. Reductive alkylation of the commercially available amine (XXXVIII) with cyclohexanone (III) using for example sodium triacetoxyborohydride in dichloroethane provides the intermediate (XXXIX) which is deprotected using HCl in ethanol or trifluoroacetic acid to afford the primary amine (XXVII). It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

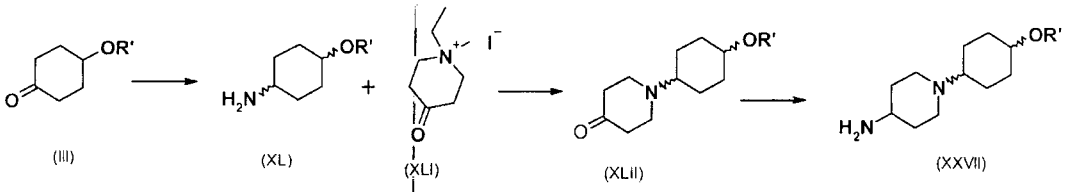
Scheme 15.



The compound (XXVII) where Q = alkyl can be prepared as in process A2, followed by deprotection.

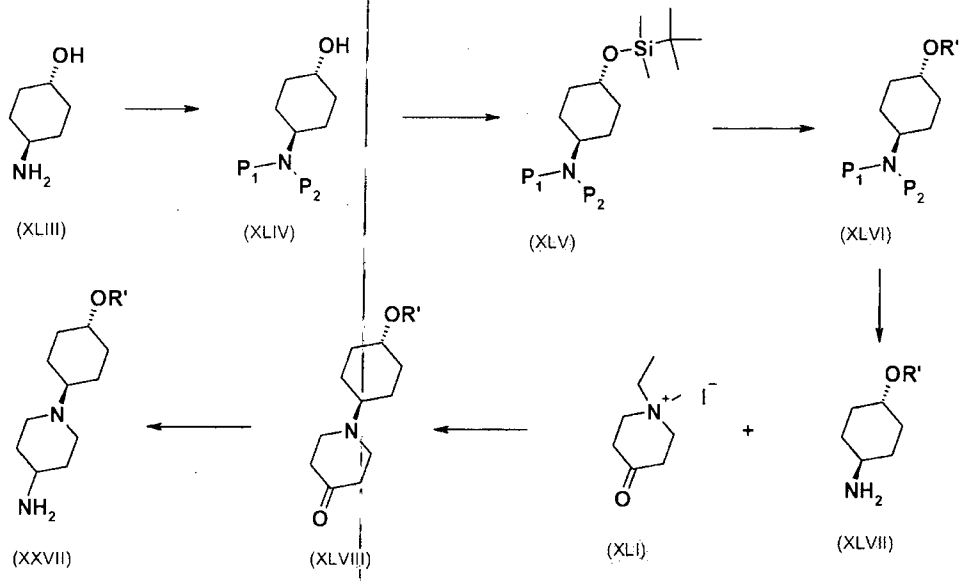
Alternatively the compound (XXVII) where Q = H can be prepared as shown in Scheme 16. Reductive amination of cyclohexanone (III) using for example ammonia solution under catalytic hydrogenation conditions provides intermediate amine (XL), which can be converted into piperidinone (XLII) by reaction with quaternary piperidine salt (XLI). Reductive amination, for example using ammonia and catalytic hydrogenation, affords primary amine (XXVII). It will be appreciated that separation of the *cis* and *trans* isomers can be achieved at any suitable stage in the synthesis.

Scheme 16.



Selective preparation of the cis and trans isomers of compound (XXVII) where Q =H can be carried out via the process which is illustrated in scheme 17 for the trans isomer. The commercially available amine (XLIII) is initially N-protected for example by incorporation in a phthalimide ring to give (XLIV), then the hydroxyl function converted into a silyl protected group, for example tert-butyldimethylsilyl, to give (XLV), which upon treatment with the appropriate aldehyde or ketone in presence of triethylsilane and bismuth tribromide affords (XLVI), which after deprotection gives intermediate amine (XLVII). Conversion of amine (XLVII) to the piperidinone (XLVIII) by reaction with quaternary piperidine salt (XLI) followed by reductive amination, for example using ammonia and catalytic hydrogenation, affords primary amine (XXVII).

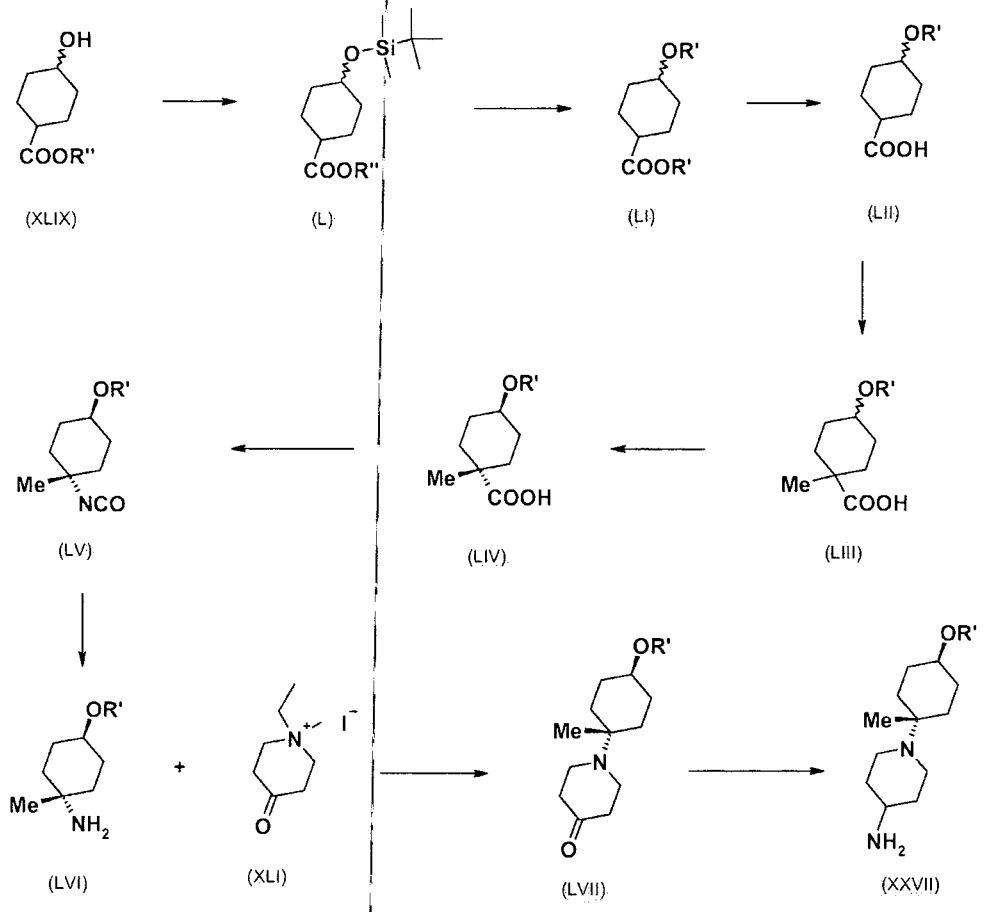
Scheme 17.



The cis isomer of compound (XXVII) can be prepared by a similar procedure from the appropriate cis amine (XLIII).

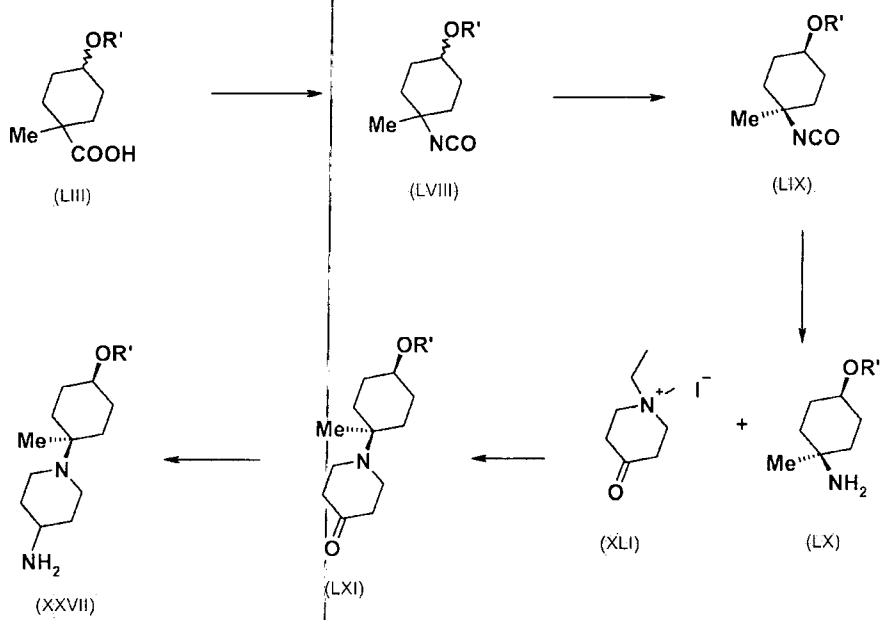
A selective preparation of the trans isomer of compound (XXVII) where Q = Me is shown in scheme 18. A suitable ester of 4-hydroxycyclohexane carboxylic acid such as methyl or ethyl (XLIX) is protected as a silyl ether, for example tert-butyldimethylsilyl, to give (L), which on treatment with the appropriate aldehyde or ketone in presence of triethylsilane and bismuth tribromide affords ether (LI). Hydrolysis to acid (LII) followed by alkylation using a base such as lithium diisopropylamide with iodomethane affords mixture of cis and trans 1-methylcyclohexane carboxylic acid (LIII). The trans isomer (LIV) can be isolated by conversion of the mixture to the acid chloride, for example with thionyl chloride, followed by selective hydrolysis of the products by treatment with weak aqueous base such as sodium hydrogen carbonate solution. The acid can be converted to the isocyanate (LV) by Curtius rearrangement at elevated temperature of an intermediate azide prepared using for example diphenylphosphoryl azide, then the isocyanate hydrolysed to amine (LVI) under acidic conditions. Conversion of amine (LVI) to the piperidinone (LVII) by reaction with quaternary piperidine salt (XLI) followed by reductive amination, for example using ammonia and catalytic hydrogenation, affords primary amine (XXVII).

Scheme 18.



The cis isomer of (XXVII) where Q = Me can be obtained as shown in scheme 19. The mixture of acids (LIII) is converted to a mixture of isocyantes (LVIII) via Curtius rearrangement of an intermediate azide at elevated temperature prepared using for example diphenylphosphoryl azide. The cis isomer (LIX) can be isolated from this mixture by chromatographic separation, then converted through to amine (XXVII) using a similar procedure to that as shown for the trans isomer in scheme 17 through intermediates (LX) and (LXI).

Scheme 19.



Compounds of the present invention are M_1 receptor agonists. Selective M_1 receptor agonists are said to be useful to ameliorate positive and cognitive symptoms of psychotic disorders such as schizophrenia, schizo-affective disorders, schizophreniform diseases, psychotic depression, mania, acute mania, paranoid and delusional disorders, and cognitive impairment including memory disorders such as Alzheimer's disease without peripheral cholinergic side effects mediated predominantly through M_2 and M_3 receptors. M_1 receptor agonists may also be suitable for combination with other typical and atypical antipsychotics and other actives such as mood stabilisers, antidepressants, anxiolytics, drugs for extrapyrimidal side effects and cognitive enhancers, to provide improved treatment of psychotic disorders.

Thus in a further aspect, the invention provides a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof for use in therapy.

In another aspect, the invention provides a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof for use in the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M_1 receptor.

The terms describing the indications used herein are classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV) and/or the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). The various subtypes of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention. Numbers in brackets after the listed diseases below refer to the classification code in DSM-IV.

Within the context of the present invention, the term psychotic disorder includes Schizophrenia including the subtypes Paranoid Type (295.30), Disorganised Type (295.10), Catatonic Type (295.20), Undifferentiated Type (295.90) and Residual Type (295.60); Schizophreniform Disorder (295.40); Schizoaffective Disorder (295.70) including the subtypes Bipolar Type and Depressive Type; Delusional Disorder (297.1) including the subtypes Erotomanic Type, Grandiose Type, Jealous Type, Persecutory Type, Somatic Type, Mixed Type and Unspecified Type; Brief Psychotic Disorder (298.8); Shared Psychotic Disorder (297.3); Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition including the subtypes With Delusions and With Hallucinations; Substance-Induced Psychotic Disorder including the subtypes With Delusions (293.81) and With Hallucinations (293.82); and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified (298.9);

Other conditions the treatment of which require agonism of a muscarinic M_1 receptor include:

Depression and mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13) and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder Not Otherwise Specified (296.90);

Anxiety disorders including Social Anxiety Disorder, Panic Attack, Agoraphobia, Panic Disorder, Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (300.23), Obsessive-Compulsive Disorder (300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00);

Substance-related disorders including Substance Use Disorders such as Substance Dependence, Substance Craving and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnestic Disorder, Substance-Induced Psychotic Disorder, Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-

Induced Sleep Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol Withdrawal Delirium, Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting Amnestic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder, Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9); Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine Dependence (304.40), Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89), Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine Related Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis Dependence (304.30), Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium, Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.60), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-Induced Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder, Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.60), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium,

Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder, Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic- Persisting Amnestic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide;

Sleep disorders including primary sleep disorders such as Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type;

Eating disorders such as Anorexia Nervosa (307.1) including the subtypes Restricting Type and Binge-Eating/Purging Type; Bulimia Nervosa (307.51) including the subtypes Purging Type and Nonpurging Type; Obesity; Compulsive Eating Disorder; and Eating Disorder Not Otherwise Specified (307.50);

Autistic Disorder (299.00); Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder including the subtypes Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Combined Type (314.01), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Hyperactive-Impulse Type (314.01) and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (314.9); Hyperkinetic Disorder; Disruptive Behaviour Disorders such as Conduct Disorder including the subtypes childhood-onset type (321.81), Adolescent-Onset Type (312.82) and Unspecified Onset (312.89), Oppositional Defiant Disorder (313.81) and Disruptive Behaviour Disorder Not Otherwise Specified; and Tic Disorders such as Tourette's Disorder (307.23);

Personality Disorders including the subtypes Paranoid Personality Disorder (301.0), Schizoid Personality Disorder (301.20), Schizotypal Personality Disorder (301,22), Antisocial Personality Disorder (301.7), Borderline Personality Disorder (301,83), Histrionic Personality Disorder (301.50), Narcissistic Personality Disorder (301,81), Avoidant Personality Disorder (301.82), Dependent Personality Disorder (301.6), Obsessive-Compulsive Personality Disorder (301.4) and Personality Disorder Not Otherwise Specified (301.9); and

Sexual dysfunctions including Sexual Desire Disorders such as Hypoactive Sexual Desire Disorder (302.71), and Sexual Aversion Disorder (302.79); sexual arousal disorders such as Female Sexual Arousal Disorder (302.72) and Male Erectile Disorder (302.72); orgasmic disorders such as Female Orgasmic Disorder (302.73), Male Orgasmic Disorder (302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (306.51); Sexual Dysfunction Not Otherwise Specified (302.70); paraphilias such as Exhibitionism (302.4), Fetishism (302.81), Frotteurism (302.89), Pedophilia (302.2), Sexual Masochism (302.83), Sexual Sadism (302.84), Transvestic Fetishism (302.3), Voyeurism (302.82) and Paraphilia Not Otherwise Specified (302.9); gender identity disorders such as Gender Identity Disorder in Children (302.6) and Gender Identity Disorder in Adolescents or Adults (302.85); and Sexual Disorder Not Otherwise Specified (302.9).

The compounds of formula (I) may also be useful for the enhancement of cognition, including both the treatment of cognitive impairment on its own and the treatment of cognition impairment in other diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, other psychiatric disorders and psychotic conditions associated with cognitive impairment.

Within the context of the present invention, the term cognitive impairment includes, for example, impairment of cognitive functions including attention, orientation, learning disorders, memory (i.e. memory disorders, amnesia, amnesic disorders, transient global amnesia syndrome and age-associated memory impairment) and language function; cognitive impairment as a result of stroke, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Pick disease, Aids-related dementia or other dementia states such as Multiinfarct dementia, alcoholic dementia, hypotiroidism-related dementia, and dementia associated to other degenerative disorders such as cerebellar atrophy and amyotropic lateral sclerosis; other acute or sub-acute conditions that may cause cognitive decline such as delirium or depression (pseudodementia states) trauma, head trauma, age related cognitive decline, stroke, neurodegeneration, drug-induced states, neurotoxic agents, mild cognitive impairment, age related cognitive impairment, autism related cognitive impairment, Down's syndrome, cognitive deficit related to psychosis, and post-electroconvulsive

treatment related cognitive disorders; and dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism, and tardive dyskinesias.

The therapy of the present invention may also be used as a memory and/or cognition enhancer in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit.

In another aspect, the invention provides a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof for use in the treatment of a psychotic disorder. In one embodiment, the invention provides a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof for use in the treatment of schizophrenia.

The invention also provides a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof for use in the treatment of cognitive impairment.

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M_1 receptor.

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder. In one embodiment, the invention provides the use of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of schizophrenia.

The invention also provides the use of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of cognitive impairment.

In another aspect, the invention provides a method of treating a condition which requires agonism of a muscarinic M_1 receptor, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof. In one embodiment, the mammal is a human.

In another aspect, the invention provides a method of treating a psychotic disorder which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof. In one embodiment, the invention provides a method of treating schizophrenia, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof. In one embodiment, the mammal is a human.

The invention also provides a method of treating cognitive impairment, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof. In one embodiment, the mammal is a human.

The compounds of formula (I) and their salts and solvates thereof may alsbo be suitable for combination with other actives, such as typical and atypical antipsychotics, mood stabilisers, antidepressants, anxiolytics, drugs for extrapyrimidal side effects and cognitive enhancers to provide improved treatment of psychotic disorders.

The combination therapies of the invention are, for example, administered adjunctively. By adjunctive administration is meant the coterminous or overlapping administration of each of the components in the form of separate pharmaceutical compositions or devices. This regime of therapeutic administration of two or more therapeutic agents is referred to generally by those skilled in the art and herein as adjunctive therapeutic administration; it is also known as add-on therapeutic administration. Any and all treatment regimes in which a patient receives separate but coterminous or overlapping therapeutic administration of the compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof and at least one antipsychotic agent, a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects or a cognitive enhancer are within the scope of the current invention. In one embodiment of adjunctive therapeutic administration as described herein, a patient is typically stabilised on a therapeutic administration of one or more of the components for a period of time and then receives administration of another component. The compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof may be administered as adjunctive therapeutic treatment to patients who are receiving administration of at least one antipsychotic agent, a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects or a cognitive enhancer, but the scope of the invention also includes the adjunctive therapeutic administration of at least one antipsychotic agent, a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects or a cognitive enhancer to patients who are receiving administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof.

The combination therapies of the invention may also be administered simultaneously. By simultaneous administration is meant a treatment regime wherein the individual components are administered together, either in the form of a single pharmaceutical composition or device comprising or containing both components, or as separate compositions or devices, each comprising one of the components, administered simultaneously. Such combinations of the separate individual components for simultaneous combination may be provided in the form of a kit-of-parts.

In a further aspect therefore, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or

solvate thereof to a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent. In a further aspect, the invention provides the use of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent. The invention further provides compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof for use for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of at least one antipsychotic agent to a patient receiving therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof. In a further aspect, the invention provides the use of at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof. The invention further provides at least one antipsychotic agent for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof in combination with at least one antipsychotic agent. The invention further provides the use of a combination of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof and at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of compounds of formula (I) or a salt thereof in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with at least one antipsychotic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides compounds of formula (I) or a salt thereof for use for simultaneous therapeutic administration with at least one antipsychotic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with compounds of formula (I) or a salt thereof in the treatment of a psychotic disorder.

In a further aspect, the invention provides a kit-of-parts for use in the treatment of a psychotic disorder comprising a first dosage form comprising compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof and one or more further dosage forms each comprising a antipsychotic agent for simultaneous therapeutic administration.

In another aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of a compound of the present invention to a patient

receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer.

In a further aspect, the invention provides the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer.

The invention also provides the use of a compound of the present invention in adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer.

The invention further provides the use of a compound of the present invention for use for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer to a patient receiving therapeutic administration of a compound of the present invention.

In a further aspect, the invention provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of a compound of the present invention.

The invention also provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of a compound of the present invention

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of a compound of the present invention in combination with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer.

The invention further provides the use of a combination of a compound of the present invention and an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of a combination of a compound of the present invention and an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of a compound of the present invention for simultaneous therapeutic administration with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides a compound of the present invention for use for simultaneous therapeutic administration with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with a compound of the present invention in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal

side effects and a cognitive enhancer for simultaneous therapeutic administration with a compound of the present invention in the treatment of a psychotic disorder.

In a further aspect, the invention provides a kit-of-parts for use in the treatment of a psychotic disorder comprising a first dosage form comprising a compound of the present invention and one or more further dosage forms each comprising an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyrimidal side effects and a cognitive enhancer for simultaneous therapeutic administration.

In one embodiment, the patient is a human.

Examples of antipsychotic drugs that may be useful in the present invention include, but are not limited to: sodium channel blockers; mixed 5HT/dopamine receptor antagonists; mGluR5 positive modulators; D3 antagonists; 5HT6 angatonists; nicotinic alpha-7 modulators; glycine transporter GlyT1 inhibitors; D2 partial agonist/D3 antanogist/H3 antagonists; AMPA modulators; NK3 antagonists such as osanetant and talnetant; an atypical antipsychotic, for example clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripirazole, ziprasidone and amisulpride; butyrophenones, such as haloperidol, pimozide, and droperidol; phenothiazines, such as chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, perphenazine, fluphenazine, thiflupromazine, prochlorperazine, and acetophenazine; thioxanthenes, such as thiothixene and chlorprothixene; thienobenzodiazepines; dibenzodiazepines; benzisoxazoles; dibenzothiazepines; imidazolidinones; benzisothiazolyl-piperazines; triazine such as lamotrigine; dibenzoxazepines, such as loxapine; dihydroindolones, such as molindone; aripiprazole; and derivatives thereof that have antipsychotic activity.

Examples of tradenames and suppliers of selected antipsychotic drugs that may be suitable for use in the present invention are as follows : clozapine (available under the tradename CLOZARIL®, from Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapine (available under the tradename ZYPREXA®, from Lilly ; ziprasidone (available under the tradename GEODON®, from Pfizer); risperidone (available under the tradename RISPERDAL®, from Janssen); quetiapine fumarate (available under the tradename SEROQUEL®, from AstraZeneca); sertindole (available under the tradename SERLECT®); amisulpride (available under the tradename SOLION®, from Sanofi-Synthelabo); haloperidol (available under the tradename HALDOL®, from Ortho-McNeil); haloperidol decanoate (available under the tradename HALDOL decanoate®); haloperidol lactate (available under the tradenames HALDOL® and INTENSOL®); chlorpromazine (available under the tradename THORAZINE®, from SmithKline Beecham (GSK); fluphenazine (available under the tradename PROLIXIN®, from Apothecon, Copley, Schering, Teva, and American Pharmaceutical Partners, Pasadena); fluphenazine decanoate (available under the tradename PROLIXIN decanoate®); fluphenazine

51

enanthate (available under the tradename PROLIXIN®); fluphenazine hydrochloride (available under the tradename PROLIXIN®); thiothixene (available under the tradename NAVANE®;, from Pfizer); thiothixene hydrochloride (available under the tradename NAVANE®); trifluoperazine (10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-(trifluoromethyl)phenothiazine dihydrochloride, available under the tradename STELAZINE®, from SmithKline Beckman; perphenazine (available under the tradename TRILAFON®; from Schering); perphenazine and amitriptyline hydrochloride (available under the tradename ETRAFON TRILAFON®); thioridazine (available under the tradename MELLARIL®; from Novartis, Roxane, HiTech, Teva, and Alpharma) ; molindone (available under the tradename MOBAN®, from Endo); molindone hydrochloride (available under the tradename MOBAN®); loxapine (available under the tradename LOXITANE®; from Watson); loxapine hydrochloride (available under the tradename LOXITANE®); and loxapine succinate (available under the tradename LOXITANE®). Furthermore, benperidol (Glianimon®), perazine (Taxilan®) or melperone (Eunerpan®)) may be used.

Other suitable antipsychotic drugs include promazine (available under the tradename SPARINE®), triflurpromazine (available under the tradename VESPRIN®), chlorprothixene (available under the tradename TARACTAN®), droperidol (available under the tradename INAPSINE®), acetophenazine (available under the tradename TINDAL®;), prochlorperazine (available under the tradename COMPAZINE®), methotrimeprazine (available under the tradename NOZINAN®), pipotiazine (available under the tradename PIPOTRIL®), iloperidone, pimozide and flupenthixol.

The antipsychotic drugs listed above by Tradename may also be available from other suppliers under a different Tradename.

In one further aspect of the invention, suitable antipsychotic agents include olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone, talnetant and osanetant.

Mood stabilisers which may be used in the therapy of the present invention include lithium, sodium valproate/valproic acid/divalproex, carbamazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate, oxcarbazepine and tiagabine.

Antidepressant drugs which may be used in the therapy of the present invention include serotonin antagonists, CRF-1 antagonists, Cox-2 inhibitor/SSRI dual antagonists; dopamine/noradrenaline/serotonin triple reuptake inhibitors; NK1 antagonists; NK1 and NK2 dual antagonists; NK1/SSRI dual antagonists; NK2 antagonists; serotonin agonists (such as rauwolscine, yohimbine and metoclopramide); serotonin reuptake inhibitors (such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, femoxetine, indalpine, zimeldine, paroxetine and sertraline); dual serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors

52

(such as venlafaxine, reboxetine, duloxetine and milnacipran); Noradrenaline reuptake inhibitors (such as reboxetine); tricyclic antidepressants (such as amitriptyline, clomipramine, imipramine, maprotiline, nortriptyline and trimipramine); monoamine oxidase inhibitors (such as isocarboxazide, moclobemide, phenelzine and tranylcypromine); 5HT3 antagonists (such as example ondansetron and granisetron); and others (such as bupropion, amineptine, radafaxine, mianserin, mirtazapine, nefazodone and trazodone).

Anxiolytics which may be used in the therapy of the present invention include V1b antagonists, 5HT7 antagonists and benzodiazepines such as alprazolam and lorazepam.

Drugs for extrapyramidal side effects which may be used in the therapy of the present invention include anticholinergics (such as benztropine, biperiden, procyclidine and trihexyphenidyl), antihistamines (such as diphenhydramine) and dopaminergics (such as amantadine).

Cognitive enhancers which may be used in the therapy of the present invention include example cholinesterase inhibitors (such as tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine), H3 antagonists and muscarinic M1 agonists (such as cevimeline).

In one embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention, is an atypical antipsychotic, for example clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripirazole, ziprasidone or amisulpride.

In one embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is a typical antipsychotic, for example chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, trifluoperazine, thiothixine, haloperidol, thiflurpromazine, pimozide, droperidol, chlorprothixene, molindone or loxapine.

In another embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is a mood stabiliser, for example lithium, sodium valproate/valproic acid/divalproex, carbamazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate, oxcarbazepine or tiagabine.

In another embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is an antidepressant, for example a serotonin agonist (such as rauwolscine, yohimbine or metoclopramide); a serotonin reuptake inhibitor (such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, femoxetine, indalpine, zimeldine, paroxetine or sertraline); a dual serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor (such as venlafaxine, reboxetine, duloxetine or milnacipran); a noradrenaline reuptake inhibitors (such as reboxetine); a tricyclic antidepressants (such as amitriptyline, clomipramine,

53

imipramine, maprotiline, nortriptyline or trimipramine); a monoamine oxidase inhibitor (such as isocarboxazide, moclobemide, phenelzine or tranylcypromine); or other (such as bupropion, amineptine, radafaxine, mianserin, mirtazapine, nefazodone or trazodone).

In another embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is an anxiolytic, for example a benzodiazepine such as alprazolam or lorazepam.

For use in medicine, the compounds of the present invention are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore provides in a further aspect a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be for use in the treatment of any of the conditions described herein.

The compounds of formula (I) may be administered by any convenient method, for example by oral, parenteral (e.g. intravenous), buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

The compounds of formula (I) as hereinbefore described and their salts or solvates which are active when given orally can be formulated as liquids or solids, for example syrups, suspensions or emulsions, tablets, capsules and lozenges.

A liquid formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt or solvate in a suitable liquid carrier(s) for example an aqueous solvent such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

A composition in the form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose and cellulose.

A composition in the form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatin capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatin capsule.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of the compound or salt or solvate in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example

54

polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

Compositions for nasal administration may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations typically comprise a solution or fine suspension of the active substance in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in single or multidose quantities in sterile form in a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively the sealed container may be a unitary dispensing device such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas such as compressed air or an organic propellant such as a fluorochloro-hydrocarbon. The aerosol dosage forms can also take the form of a pump-atomiser.

Compositions suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatin and glycerin.

Compositions for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base such as cocoa butter.

Compositions suitable for transdermal administration include ointments, gels and patches. The composition may be in unit dose form such as a tablet, capsule or ampoule.

Each dosage unit for oral administration contains, for example, from 1 to 250 mg (and for parenteral administration contains, for example, from 0.1 to 25 mg) of a compound of the formula (I) or a salt thereof calculated as the free base.

The antipsychotic agent component or components used in the adjunctive therapy of the present invention may also be administered in their basic or acidic forms as appropriate or, where appropriate, in the form of a salt or other derivative. All solvates and all alternative physical forms of the antipsychotic agent or agents or their salts or derivatives as described herein, including but not limited to alternative crystalline forms, amorphous forms and polymorphs, are also within the scope of this invention. In the case of the antipsychotic agent or agents, the forms and derivatives are, for example, those which are approved for therapeutic administration as monotherapies, including those mentioned above, but all references to antipsychotic agents herein include all salts or other derivatives thereof, and all solvates and alternative physical forms thereof.

For adjunctive therapeutic administration according to the invention, compounds of formula (I) or salts or solvates and the antipsychotic agent or agents or their salts, derivatives or solvates may each be administered in pure form, but each of the components will, for example, be formulated into any suitable pharmaceutically acceptable and effective composition which provides effective levels of the respective component in the body. The choice of the most appropriate pharmaceutical compositions for each component is within the skill of the art, and may be the same form or different forms for each of the components. Suitable formulations include, but are not limited to tablets, capsules, powders, granules, lozenges, suppositories, reconstitutable powders, or liquid preparations such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions.

For simultaneous administration as a combined composition of compounds of formula (I) and the antipsychotic agent or agents according to the invention, compounds of formula (I) or their salts or solvates and the antipsychotic agent or agents and their salts, derivatives or solvates may be administered together in pure form, but the combined components will, for example, be formulated into any suitable pharmaceutically acceptable and effective composition which provides effective levels of each of the components in the body. The choice of the most appropriate pharmaceutical compositions for the combined components is within the skill of the art. Suitable formulations include, but are not limited to tablets, sub-lingual tablets, buccal compositions, capsules, powders, granules, lozenges, suppositories, reconstitutable powders, or liquid preparations such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions.

In order to obtain consistency of adjunctive administration, the compositions of each of the components, or of the combination of the components is, for example, in the form of a unit dose.

The term "treatment" includes prophylaxis, where this is appropriate for the relevant condition(s).

Biological Test Methods

FLIPR experiments on M_1 receptor to determine agonist/antagonist potency

Assay A

Compounds of the invention were characterized in a functional assay to determine their ability to activate the intracellular calcium pathway in CHO cells with stable expression of human muscarinic receptors using FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader) technology. Briefly, CHO-M1 cells were plated (20,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. Media was removed and 30uL loading buffer (HBSS with 20mM HEPES, pH 7.4) containing FLIPR Calcium 3 dye (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA) was added according to manufacturer's instructions. After incubation at 37 degrees for 45-60 minutes, 10uL of the assay buffer (HBSS with 20mM HEPES and 2.5 mM

probenecid, pH 7.4) containing test compounds was added to each well on FLIPR instrument. Calcium response was monitored to determine agonism. Plates were then incubated for another 30 minutes before 10uL of assay buffer containing acetylcholine was added at an EC_{80}, as the agonist challenge. Calcium response was then monitored again to determine compound's antagonism to acetylcholine. Concentration-response curves of both agonism and antagonism on M1 receptors were performed for each compound. Results were imported into ActivityBase data analysis suite (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC_{50}/pIC_{50} were calculated. The intrinsic activities of agonist compounds were calculated as percentage of maximum FLIPR response induced by acetylcholine (ie using acetylcholine at EC_{100} as the control).

Assay B

Compounds of the invention were characterized in a functional assay to determine their ability to activate the intracellular calcium pathway in CHO cells with stable expression of human muscarinic receptors using FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader) technology. Briefly, CHO-M1 cells were plated (15,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. Media was removed and 30uL loading buffer (HBSS with 2.5mM probenicid, 2uM Fluo-4, 500uM Brilliant Black, pH 7.4) was added. After incubation at 37 degrees for 90 minutes, 10uL of the assay buffer (HBSS with 2.5 mM probenecid, pH 7.4) containing test compounds was added to each well on the FLIPR instrument. Calcium response was monitored to determine agonism. Plates were then incubated for another 30 minutes before 10uL of assay buffer containing acetylcholine was added at an EC80, as the agonist challenge. Calcium response was then monitored again to determine compound's antagonism to acetylcholine. Concentration-response curves of both agonism and antagonism on M1 receptors were performed for each compound. Results were imported into ActivityBase data analysis suite (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC50/fpKi were calculated. The intrinsic activities of agonist compounds were calculated as percentage of maximum FLIPR response induced by acetylcholine added as control on the same compound plates, and converted to a fraction between 0 and 1 (ie calculated using a 100% max response from a fitted acetylcholine standard curve, containing multiple concentrations as control).

The example compounds below were tested in one or both of the above assays and were found to have a pEC_{50} value of > 6.0 at the muscarinic M_1 receptor, and intrinsic activity > 50%.

FLIPR experiments on M_1 receptor to determine agonist intrinsic activity

Assay A

To determine the intrinsic activities of M1 agonist compounds, compounds of the invention were characterized in FLIPR experiments on U2OS cells with transient expression of human muscarinic M1 receptors. Briefly, U2OS cells were transduced with M1 BacMam

57

virus (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z and Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109) in 2x10e^5/mL cell suspension with 0.1% virus/cell ratio (v/v). The virus to cell ratio was determined in separate experiments by functional titration to be most appropriate to measure intrinsic activities of partial agonists. After mixing with virus in suspension, cells were then plated (10,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. FLIPR experiment was then carried out next day using the same protocol as described above for CHO-M1 cells. Results were imported into ActivityBase data analysis suite where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC50 values were calculated. The intrinsic activities of agonist compounds were calculated as percentage of maximum FLIPR response induced by acetylcholine added as control on the same compound plates, and converted to a fraction between 0 and 1 (ie calculated using a 100%max response from a fitted acetylcholine standard curve, containing multiple concentrations, as control).

Assay B

To determine the intrinsic activities of M1 agonist compounds, compounds of the invention were characterized in FLIPR experiments on CHO cells with transient expression of human muscarinic M1 receptors. Briefly, CHO cells were transduced with M1 BacMam virus (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z and Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109) at a multiplicity of infection of 6. The virus to cell ratio was determined in separate experiments by functional titration to be most appropriate to measure intrinsic activities of partial agonists. After mixing with virus in suspension, cells were then plated (15,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. Alternatively, cells were then frozen in 1ml vials at a concentration of 4.8x10e7 cells/ml in 90% dialysed Foetal Bovine Serum, 10% DimethylSulphoxide at -140 degrees. Cells could then be thawed on the day prior to assay, plated (15,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees.

The FLIPR experiment was carried out on the day following plating using the same protocol as described above for CHO-M1 cells. Results were imported into ActivityBase data analysis suite where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC50 values were calculated. The intrinsic activities of agonist compounds were calculated as percentage of maximum FLIPR response induced by acetylcholine added as control on the same compound plates, and converted to a fraction between 0 and 1 (ie calculated using a 100% max response from a fitted acetylcholine standard curve, containing multiple concentrations, as control).

The example compounds below were tested in one or both of the above assays, and were found to have a pEC_{50} value of > 6.0 at the muscarinic M_1 receptor, and intrinsic activity of greater than or equal to 0.3.

FLIPR experiments on M_{2-5} receptor to determine receptor subtype selectivity

Assay A

To determine selectivity of compounds of the invention against other muscarinic receptor subtypes, compounds were characterized in FLIPR experiments in CHO cells with stable expression of human muscarinic receptors, M2, M3, M4 or M5. In the case of M2 and M4 receptors, chimeric G-protein Gqi5 was also co-expressed to couple receptors to the calcium signaling pathway. Briefly, cells were plated (20,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. FLIPR experiment was then carried out next day using the same protocol as described above for CHO-M1 cells. Results were imported into ActivityBase data analysis suite where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC50/pIC50 values were calculated.

Assay B

To determine selectivity of compounds of the invention against other muscarinic receptor subtypes, compounds were characterized in FLIPR experiments in CHO cells with stable expression of human muscarinic receptors, M2, M3, M4 or M5. In the case of M2 and M4 receptors, chimeric G-protein Gqi5 was also co-expressed to couple receptors to the calcium signaling pathway. Briefly, cells were plated (15,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. The FLIPR experiment was then carried out on the next day using the same protocol as described above for CHO-M1 cells. Results were imported into ActivityBase data analysis suite where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC50/fpKi values were calculated.

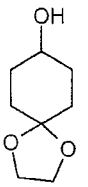
The example compounds below were tested in one or both of the above assays and were found to be selective for the M1 receptor over M2, M3, M4 and M5 receptors, with typical selectivity (ratio of pEC50's) of $\geq$10-fold, and in certain cases $\geq$ 100-fold.

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples. In the procedures that follow, after each starting material, reference to a Description by number is typically provided. This is provided merely for assistance to the skilled chemist. The starting material may not necessarily have been prepared from the batch referred to. SCX refers to a sulfonic acid ion exchange resin supplied by Varian.

All reactions were either done under argon or can be done under argon, unless stated otherwise (for example hydrogenation reactions).

Description 1. 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1)

59

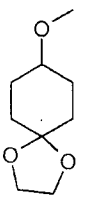


(D1)

1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-one (64 mmol, 10 g) was dissolved in ethanol (125 ml) and treated with $NaBH_4$ (1.2eq., 76.8 mmol, 2.9 g), at 0°C portionwise and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Reaction was quenched with NaOH (25 ml, 2N aqueous solution). The aqueous solution was extracted with dichloromethane (2x). The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the title compound, 8.3 g, 82%, as a colourless oil.

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1.44 (4H, m), 1.64 (4H, m), 3.54 (1H, d broad), 3.82 (4H, m), 4.48 (1H, d).

Description 2. 8-(Methyloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D2)

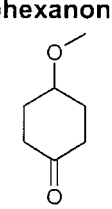


(D2)

1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 52.5 mmol, 8.3g) was dissolved in dimethylformamide (100 ml) and NaH (2eq., 105 mmol, 4.2 g) was added at 0°C portionwise. The mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and iodomethane (2 eq., 6.5 ml) was added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then it was quenched with methanol, partitioned between ethyl acetate and water and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x), the combined organics were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude compound. Chromatography (ethyl acetate/n-hexane) afforded title compound, 7.35 g, 80%, as a colourless oil.

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1.46 (2H, m),1.56 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.73 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.83 (4H, m)

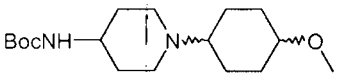
Description 3. 4-(Methyloxy)cyclohexanone (D3)



(D3)

8-(Methyloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D2, 62.2 mmol, 11.9g) was dissolved in 10 ml of tetrahydrofuran and HCl (50ml of 5M aqueous solution) was added at room temperature; the mixture was stirred at room temperature overnight. Tetrahydrofuran was then evaporated, mixture was basified to pH=10 and it was extracted with ethyl acetate (3x); the organic phases were combined and washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the title compound, 8.2g, complete conversion.
^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1.92 (4H, m), 2.20 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, m)

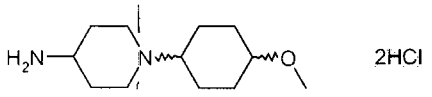
Description 4. *cis/trans*-1,1-Dimethylethyl [1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]carbamate (D4)



(D4)

A mixture of 4-methoxycyclohexanone (D3, 4.5g, 40mmol), dichloromethane (200ml), 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (9.0g; 45mmol) and sodium triacetoxyborohydride (16.0g, 80mmol) was stirred at room temperature for 18h, then partitioned between dichloromethane and water at pH9. Drying, evaporation, and chromatography (50g silica, 0-10% methanol in dichloromethane + NH_3) gave the title compound as a mixture of cis and trans isomers, 7.0g.

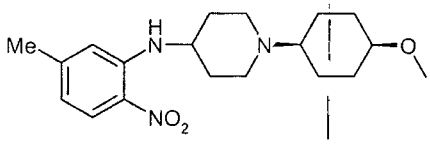
Description 5. *cis/trans*-1-(4-Methoxycyclohexyl)-4-piperidinamine dihydrochloride (D5)



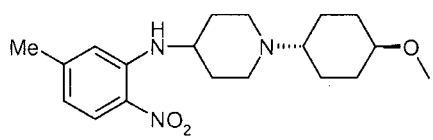
(D5)

A mixture of cis/trans 1,1-dimethylethyl [1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]carbamate (D4, 7.0g; 22mmol), dichloromethane (50ml) and 4M HCl in dioxane (25ml; 100mmol) was maintained at room temperature for 4h. Evaporation gave the title compound, 6.3g.

Description 6. *cis* and *trans*-*N*-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinamine (D6a, D6b)



(D6a)

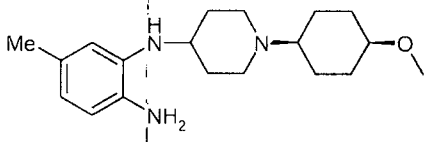


(D6b)

61

A stirred solution of 3-fluoro-4-nitrotoluene (0.87g) in dimethylformamide (25ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (2.9ml) and 1-[4-(methoxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D5, cis:trans mixture, 1.2g) and heated at 55°C over a weekend. The cooled reaction was diluted with ethyl acetate and washed three times with water and once with brine, then dried, evaporated and chromatographed (Biotage KP-NH™-silica column eluting with 0-25% ethyl acetate/hexane) to give the *cis* (D6a, 300mg) and *trans* (D6b, 100mg) isomers of the title compound.

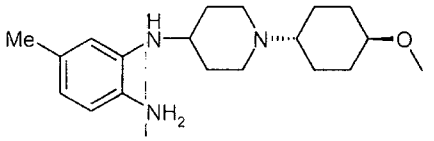
Description 7. *cis*-5-Methyl-*N*-[1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D7)



(D7)

A stirred suspension of cis *N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinamine (D6a, 300mg; 0.9mmol) in EtOH (20ml) at 50°C was treated with Raney nickel (1.8ml of 50% aqueous suspension) followed by dropwise addition of hydrazine hydrate (0.45ml). The mixture was heated at the same temperature for 1h, then filtered through Celite and the filtrate evaporated, and re-evaporated from first toluene and then diethyl ether, to afford the title compound, 320mg.

Description 8. *trans*-5-Methyl-*N*-[1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D8)

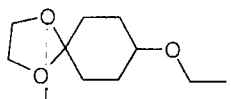


(D8)

A stirred suspension of trans *N*-(3-fluoro-5-methyl-2-nitrophenyl)-1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinamine (D6b, 100mg, 0.3 mmol) in ethanol (6ml) at 50°C was treated with Raney nickel (0.6ml of 10% aqueous suspension) followed by dropwise addition of hydrazine hydrate (0.15ml, 10eq). The mixture was heated at the same temperature for 1h, then filtered through Kieselguhr and the filtrate evaporated and re-evaporated from toluene then Et_2O to afford the title compound, 100mg.

Description 9. 8-(Ethyloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D9)

62

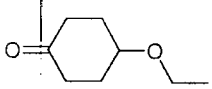


(D9)

A stirred solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4.0g, 0.025mol) in N-methylpyrrolidinone (35ml) at 10°C under argon was treated portionwise with NaH (1.1g of 60% oil dispersion, 0.028mol) and maintained for 1h, then iodoethane (2.6ml, 0.032mol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 18h. Further NaH (0.5g of 60% oil dispersion; 0.012mol) was added and the mixture stirred for 0.5h, then more iodoethane (2.0ml; 0.025mol) was added and the mixture maintained at room temperature for 3h. The mixture was cautiously treated with ethanol (1ml) to destroy excess NaH and then water (300ml) was added and the mixture extracted with hexane (2 x 200ml). The combined extract was washed with water (2 x 200ml), then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford a colourless oil (4.7g) containing the title compound contaminated with mineral oil residues.

^{1}HNMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.20 (3H, t), 1.50-1.60 (2H, m), 1.63-1.77 (2H, m), 1.77-1.90 (4H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.49 (2H, q), 3.90-4.00 (4H, m).

Description 10. 4-(Ethyloxy)cyclohexanone (D10)

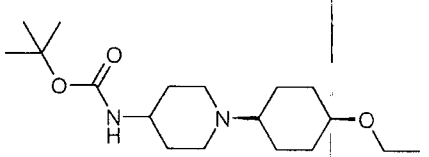


(D10)

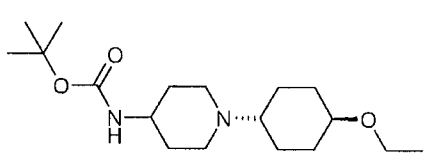
A solution of 8-(ethyloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D9, 4.7g, 0.025mol) in tetrahydrofuran (10ml) at room temperature under argon was treated with 5M HCl acid (40ml) and stirred for 18h, at which stage conc. HCl acid (5ml) was added and the mixture stirred at 40°C for 3.5h to complete the reaction. The resulting mixture was diluted with water (75ml) and extracted with dichloromethane (2 x 80ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and carefully concentrated under partial vacuum at <20°C to afford the title compound as a pale yellow oil (3.8g, ~90% purity).

^{1}H NMR □($CDCl_3$, 400 MHz): 1.25 (3H, t), 1.90-2.00 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.55 (2H, q), 3.58-3.70 (1H, m).

Description 11. 1,1-Dimethylethyl {1-[*cis*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D11a) and 1,1-dimethylethyl {1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D11b)



D11a



D11b

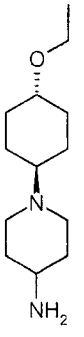
63

A stirred solution of 4-(ethyloxy)cyclohexanone (D10, 3.5g, ≤0.025 mol) in dichloromethane (100ml) at room temperature under argon was treated with 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (5.0g, 0.025 mol), followed by portionwise addition over 5 minutes of sodium triacetoxyborohydride (7.4g, 0.035mol), then the resulting mixture stirred well at room temperature for 20h. The reaction mixture was treated with methanol (8ml) and the resulting solution allowed to stand for 3 days at room temperature, then 5% Na_2CO_3 solution (100ml) was added and the mixture extracted with dichloromethane (200ml). The extract was washed with brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residual yellow oil was dissolved in 60-80 petrol ether (100ml) and allowed to stand at room temperature overnight whereupon the crystals which had formed were filtered off, washed with petrol and dried to give 1.7g of ~45:55 mixture of title compound trans isomer and starting 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate. Purification by column chromatography on silica gel eluting with 0-5% methanol/dichloromethane afforded the pure title compound *trans* isomer (D11b) as a white solid (930mg).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.15-1.50 (6H, m), 1.18 (3H, t), 1.44 (9H, s), 1.82-2.00 (4H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.20-2.32 (3H, m), 2.85 (2H, br d), 3.10-3.20 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.50 (2H, q), 4.40 (1H, br d).

Concentration under vacuum of the mother liquors from the crystallisation afforded 6g of a yellow oil containing the title compound *cis* isomer (D11a) as ~4:1 mixture with the *trans* isomer.

Description 12. 1-(*trans*-4-Ethoxycyclohexyl)piperidin-4-amine (D12)



(D12)

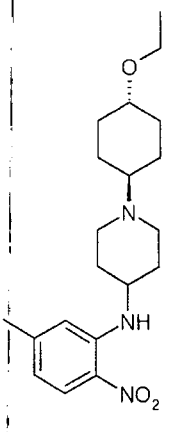
Method A

1,1-Dimethylethyl {1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D11b, 920mg, 4.299 mmol) was dissolved in dichloromethane (6ml) and treated with HCl (21 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and the solvent was evaporated. The crude was passed through an SCX cartridge to yield the free base title compound as a pale brown powder (865mg, 4.0 mmol, 89%). $M^+ + H = 227$.

Method B

A mixture of *trans*-1-(4-ethoxycyclohexyl)-4-piperidone (D45, 13.2g), 2M ammonia in methanol (300ml) and 10% palladium on carbon paste (4g) was hydrogenated at 50psi at room temperature overnight, then more 10% palladium on carbon paste (1g) was added and hydrogenated at 50psi over a weekend, then filtered and evaporated to give the title compound (9.5g) as an oil.

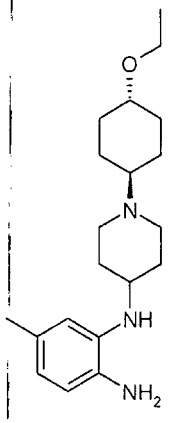
Description 13. 1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D13)



(D13)

To a solution of 1-(*trans*-4-ethoxycyclohexyl)piperidin-4-amine (D12, 150mg, 0.70 mmol) in dry dimethylformamide (6 ml), diisopropylethylamine (0.11ml, 1eq., 0.70 mmol) and 3-fluoro-4-nitrotoluene (103mg, 1eq., 0.70 mmol) were added at room temperature and the mixture was refluxed at 80°C for 24 hours. The reaction showed to be incomplete by TLC. The reaction was then completed by microwave at 150°C for a total of 30 minutes. The crude mixture was then cooled to room temperature and the crude was poured onto water; the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (2x) and the organics were alternatively washed with brine and water (2x). The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product which was purified by chromatography (ethyl acetate/n-hexane) on a Biotage KP-NH™-silica column to yield the title compound as a yellow gum (118 mg, 50%). $M^+ + H = 362$.

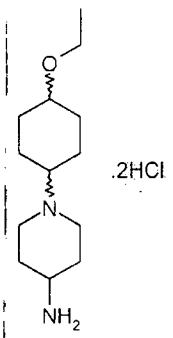
Description 14. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D14)



(D14)

1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D13, 118mg, 0.33 mmol) was dissolved in ethanol (3 ml) and an aqueous suspension of Raney Nickel (1 ml of a 50% suspension) was added at room temperature. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature before adding hydrazine monohydrate (0.15ml, 15eq., 5.0 mmol) over 30 minutes. The reaction was left overnight. The reaction mixture was filtered through celite and the solvent was evaporated to yield the title compound as a brown solid (110mg, 100%). $M^+ + H = 332$.

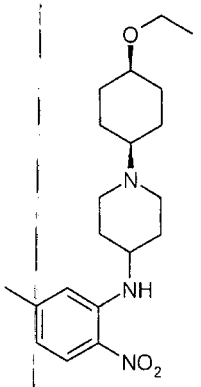
Description 15. *cis/trans*-1-(4-Ethoxycyclohexyl)piperidin-4-amine dihydrochloride salt (D15)



(D15)

cis/trans-1,1-Dimethylethyl {1-[4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D11a, 2.6g, 8.0 mmol) was dissolved in dichloromethane (12 ml) and treated with HCl (35 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and the solvent was evaporated to yield the title compound as a mixture of the *cis/trans* isomers (2.17g, 9.631 mmol, 100%). $M^+ + H = 227$.

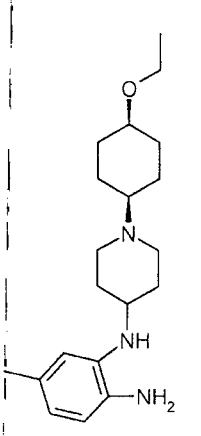
Description 16. 1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D16)



(D16)

2-Fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene (300mg, 1 eq.), *cis/trans* 1-[4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D15, 600mg, 1 eq., 2 mmol) and diisopropylethylamine (1ml, 3eq.) were partially dissolved in dimethylformamide (2.5 ml) at room temperature and the mixture was heated to 200°C by microwave for 25 minutes. The crude mixture was then cooled to room temperature and poured onto water/brine; the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (2x) and the organics were alternatively washed with brine and water (2x). The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product which was purified by chromatography on a Biotage KP-NH™-silica column to yield the title compound (*cis* isomer) (160 mg). $M^+ + H = 362$.

Description 17. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D17)

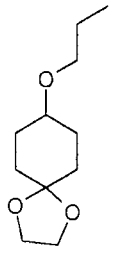


(D17)

1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D16, 160mg, 0.44 mmol) was dissolved in ethanol (3 ml) and an aqueous suspension of Raney Nickel (1 ml of a 50% suspension) was added at room temperature. The mixture was stirred for 30 minutes before adding hydrazine monohydrate (0.21ml, 15eq., 6.6 mmol) over 30 minutes. The reaction was left overnight. The reaction mixture was filtered through celite and the solvent was evaporated to yield the title compound as a brown solid (147 mg, 100%). $M^+ + H = 332$.

67

Description 18. 8-(Propyloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D18)

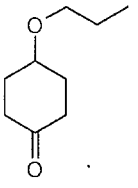


(D18)

A stirred solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4g, 25.3mmol) and 1-bromopropane (2.78ml, 30.36mmol) in N-methylpyrrolidin-2-one (35ml) at 0°C under argon was treated with NaH (60%, 1.1g) then warmed up to room temperature and stirred for 3h. 1-bromopropane (1ml, 10.92mmol) was added and the reaction stirred overnight. Water was added and the mixture was extracted with hexane (20ml x 3). The organic fractions were collected, dried on MgSO4, then concentrated to leave the title compound as a colourless liquid (3.4g, 68% yield).

1H NMR δ (CDCl3 400MHz): 0.8-0.9 (3H, t), 1.5-1.85 (10H, m), 3.4 (3H, m), 3.9 (4H, m).

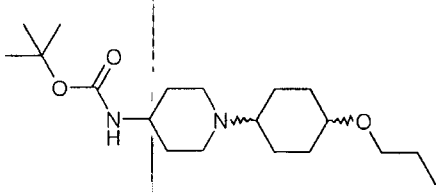
Description 19. 4-(Propyloxy)cyclohexanone (D19)



(D19)

A stirred solution of 8-(propyloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D18, 3.4g, 17mmol) in tetrahydrofuran (35ml) was treated with 5M HCl acid (35ml) and stirred overnight under argon at room temperature. The tetrahydrofuran was partially removed under vacuum, water (~20ml) was added and the solution was extracted with dichloromethane (~20ml x 3), and the extract dried on $MgSO_4$ then concentrated under vacuum to leave the title compound as a pale yellow oil (2.7g, 98%yield). This crude was used for the next step without any further purification.

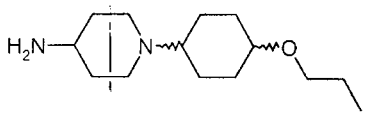
Description 20. *cis/trans*-1,1-Dimethylethyl {1-[4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D20)



(D20)

A stirred solution of 4-propoxycyclohexanone (D19, 2.7g, 0.017 mol) and 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (3.6g, 0.017 mol) in dichloromethane (30ml) at room temperature under argon was treated with sodium triacetoxyborohydride (3.8g, 0.02 mol), then the resulting mixture stirred well at room temperature overnight. The mixture was treated with water and extracted with dichloromethane (30ml x3) and the organics were collected and dried on $MgSO_4$ then concentrated under vacuum. The crude was eluted on SCX cartridge, firstly with dichloromethane to remove impurities and then with 2M NH_3 in methanol for collect the isomer mixture, plus a small amount of starting material. This mixture was chromatographed on a silica column (100g for 3.4g of crude: 5% to 5% 3CV, 5% to 20% 10CV, 20% to 20% 2CV of 0.4M NH_3 in methanol/dichloromethane) to afford 2.1g of the title compound mixture (36% yield).

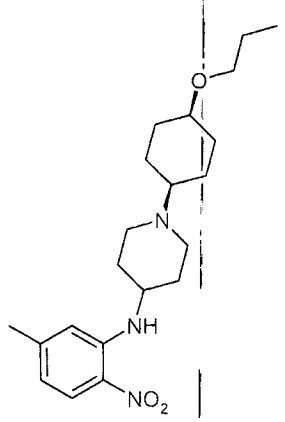
Description 21. *cis/trans*-1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D21)



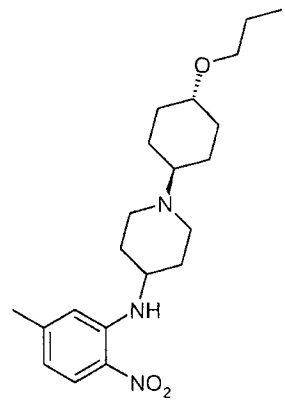
2HCl (D21)

A mixture of *cis/trans*-1,1-dimethylethyl {1-[4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D20, 2.1g; 6.17mmol) in diethyl ether (15ml) was treated with a 1M HCl solution in diethyl ether (15ml) under argon at room temperature and stirred overnight. The mixture containing a white precipitate was collected by filtration then dried to afford the title mixture as a white solid (1.2g, 81%yield).

Description 22. *N*-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D22a) and *N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D22b)



(D22a)

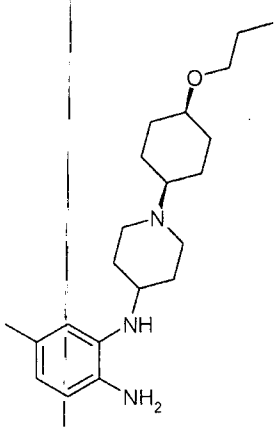


(D22b)

A mixture of *cis/trans*-1-[4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D21, 1.2g, 3.8mmol), 3-fluoro-4-nitrotoluene (570mg, 3.8mmol) and diisopropylethylamine (2.5ml 14.7mmol; 3eq) in dimethylformamide (20ml) was stirred and heated at 80°C overnight, under argon. The mixture was washed with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was eluted through a SCX cartridge and the *cis/trans* mixture was collected by elution of 2M NH_3 in methanol. Separation of isomers was obtained by chromatography on a Biotage KP-NH™-silica column (100g for 1.4gr of crude: 0% to 20% ethyl acetate/hexane, 20CV). The chromatography was repeated twice affording 410mg of *cis* isomer and 340mg of *trans* isomer (55% yield).

Cis (D22a): ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$ 400MHz): 0.9 (3H, t), 1.2-1.35 (4H, m), 1.55-17 (4H, m), 1.9 (2H, m), 2.1 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.4 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.4 (2H, t), 3.55 (1H, m), 6.4 (1H, d), 6.6 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.2 (1H, d).
MH^+ 376 and 377.
Trans (D22b): ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$ 400MHz): 0.9 (3H, t), 1.4 (2H, m), 1.55-175 (8H, m), 2.0 (2H, m), 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.5 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.5 (1H, m), 3.55 (1H, m), 6.4 (1H, d), 6.6 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.2 (1H, d).
MH^+ 376 and 377.

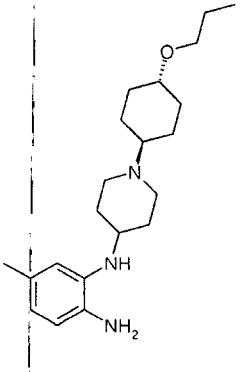
Description 23. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D23)



(D23)

A stirred solution of *N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D22a, 440mg, 1.17mmol) in ethanol (30ml) at room temperature under argon was treated with Raney nickel (~50mg) followed by a dropwise addition of hydrazine hydrate (2ml, 30.4mmol) and heated at 50°C for 3h. The solution was filtered through a Kieselguhr pad and then concentrated under vacuum to leave 400mg (98% yield) of the title compound as a pale yellow oil.
MH^+ 346 and 347.

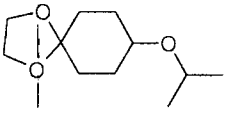
Description 24. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D24)



(D24)

A stirred suspension of *N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D22b, 340mg, 0.9mmol) in ethanol (20ml) at room temperature under argon was treated with Raney nickel (~30mg) followed by a dropwise addition of hydrazine hydrate (0.28ml, 9.5mmol) and heated at 50°C for 3h. The solution was filtered through a Kieselguhr pad and then concentrated under vacuum to leave 310mg (99% yield) of title compound as a pale yellow oil.
MH^+ 346 and 347.

Description 25. 8-[(1-Methylethyl)oxy]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D25)

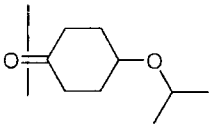


(D25)

A mixture of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 5.0g, 0.032mol), 2-iodopropane (25ml) and silver (I) oxide (14g, 0.060mol) at room temperature under argon was stirred in the dark for 6 days, followed by 6 days standing. The mixture was treated with diethyl ether (40ml) and filtered through Kieselguhr washing well with diethyl ether. The filtrate was concentrated under vacuum and the residue dissolved in hexane (150ml), washed with water (150ml), then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford a colourless oil (4.89g) containing approx. 80% of the title compound together with 4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexanone from ketal hydrolysis. This mixture was used in the next step without purification.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.13 (6H, d), 1.5-1.59 (2H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.75-1.88 (4H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m).

Description 26. 4-[(1-Methylethyl)oxy]cyclohexanone (D26)

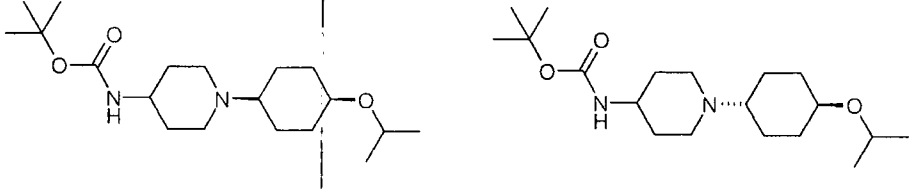


(D26)

A solution of the mixture of 8-[(1-methylethyl)oxy]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane and 4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexanone (~4:1) (D25 , 4.89g, ~0.025mol) in tetrahydrofuran (10ml) at room temperature under argon was treated with 5M HCl acid (50ml) and stirred well for 18h. The reaction mixture was treated with water (150ml) and extracted with dichloromethane (2 x 80ml). The combined extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a colourless oil (3.9g, 100%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.19 (6H, d), 1.88-2.08 (4H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.54-2.65 (2H, m), 3.70-3.84 (2H, m).

Description 27. 1,1-Dimethylethyl (1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)carbamate (D27a) and 1,1-dimethylethyl (1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)carbamate (D27b)



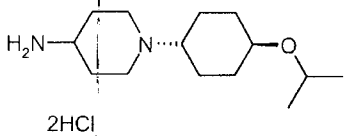
D27a D27b

A stirred solution of 4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexanone (D26, 3.9g, 0.025 mol) in dichloromethane (100ml) at room temperature under argon was treated with 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (5.0g, 0.025 mol), followed by portionwise addition over 10 minutes of sodium triacetoxyborohydride (7.4g, 0.035mol). Further dichloromethane (50ml) was added to aid stirring which was continued at room temperature for 18h. The reaction mixture was carefully treated with methanol (5ml) and stirred for 20 minutes, then 2% Na_2CO_3 solution (200ml) was added and the mixture extracted with dichloromethane (2 x 150ml). The combined extract was washed with brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residual yellow oil (8.6g) was triturated with 60-80 petrol ether (80ml) which caused immediate crystallisation of a white solid. This was filtered off, washed with 60-80 petrol ether and dried, then recrystallised from 9:1 60-80 petrol ether/dichloromethane to afford the title compound *trans* isomer (D27b) as a white solid (0.85g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.12 (6H, d), 1.18-1.50 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.05 (6H, m), 2.20-2.32 (3H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 4.37-4.47 (1H, m).

Concentration under vacuum of the mother liquors from the first crystallisation afforded 7.3g of a yellow oil containing the title compound *cis* isomer (D27a) as ~4:1 mixture with the *trans* isomer.

Description 28. 1-{*trans*-4-[(1-Methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinamine dihydrochloride (D28)

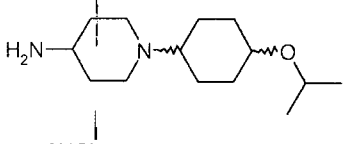


(D28)

A stirred solution of 1,1-dimethylethyl (1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)carbamate (D27b, 850mg, 2.5mmol) in dichloromethane (10ml) at room temperature under argon was treated with 4M HCl/dioxane (5ml; 20mmol) and maintained for 18h, then concentrated under vacuum. The residue was treated with diethyl ether (20ml), stirred for 5 minutes, then the solid filtered off, washed with diethyl ether and then dried to afford the title compound as a white solid (730mg, 93%).

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1.05 (6H, d), 1.08-1.22 (2H, m), 1.43-1.60 (2H, m), 1.93-2.20 (8H, m), 2.98-3.15 (3H, m), 3.20-3.55 (5H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 8.46 & 8.60 (together 3H, 2 x brs), 10.84 & 10.95 (together 1H, 2 x brs).

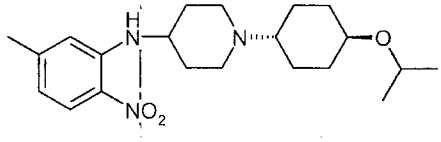
Description 29. *cis/trans*-1-{4-[(1-Methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinamine dihydrochloride (D29)



2HCl (D29)

A solution of cis/trans 1,1-dimethylethyl (1-{cis-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)carbamate (D27a, ~4:1 *cis:trans*, 7.3g, 0.021mol) in dichloromethane (50ml) at room temperature under argon was treated with 4M HCl/dioxane (30ml; 0.12mol) and stirred well for 18h. The mixture containing a white precipitate was concentrated under vacuum and the residue treated with diethyl ether (100ml), stirred well for 5 minutes, then the solid filtered off, washed with diethyl ether and dried to afford the title compound (~4:1 mixture of *cis:trans* isomers) as a white solid (4.46g, 67%).

Description 30. 1-{*trans*-4-[(1-Methylethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D30)

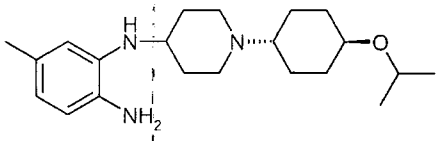


(D30)

A stirred mixture of 3-fluoro-4-nitrotoluene (155mg, 1.0mmol), diisopropylethylamine (0.53ml, 3.0mmol) and 1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinamine dihydrochloride (D28, 250mg, 0.80mmol) in dimethylformamide (5ml) under argon was heated at 200°C for 10 minutes in a microwave reactor. The resulting mixture was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution and extracted with dichloromethane. The extract was dried, concentrated under vacuum and the residue loaded onto a SCX cartridge (10g), which was washed with dichloromethane followed by methanol to remove non-basic contaminants, then with 2M NH_3/methanol to remove the product. Further purification by chromatography on silica gel (20g) eluting with 0-5% methanol/dichloromethane afforded the title compound as a dark orange solid (220mg, 74%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.14 (6H, d), 1.20-1.38 (4H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.00-2.12 (4H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.38-2.48 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.65-3.77 (1H, m), 6.43 (1H, dd), 6.61 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.19 (1H, d).

Description 31. (2-Amino-5-methylphenyl)(1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)amine (D31)

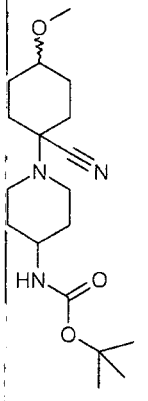


(D31)

A stirred suspension of 1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D30, 220mg, 0.59mmol) in ethanol (15ml) at room temperature under argon was treated with Raney nickel (~20mg) followed by dropwise addition of hydrazine hydrate (0.18ml, 5.0mmol). The mixture was maintained at room temperature for 3h, then filtered through Kieselguhr to remove the catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to afford the title compound as a pale grey solid (187mg, 92%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.14 (6H, d), 1.18-1.37 (4H, m), 1.42-1.56 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 1.98-2.12 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.27-2.42 (3H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.00-3.30 (4H, br m), 3.63-3.75 (1H, m), 6.43-6.49 (2H, m), 6.62 (1H, dd).

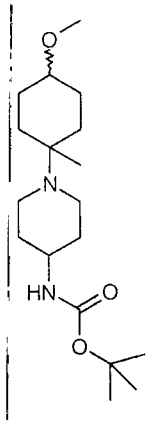
Description 32. *cis/trans*-1,1-Dimethylethyl [1-(1-cyano-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]carbamate (D32)



(D32)

Potassium cyanide (320mg; 5 mmol) was added to a mixture of 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (1.0g), 4-(methyloxy)cyclohexanone (D3; 640mg; 5 mmol), and 2.5M hydrochloric acid (2.0ml; 5 mmol). After 2h at room temperature the mixture was partitioned between water and dichloromethane. Drying and evaporation gave the title compound as a mixture of *cis* and *trans* isomers, 1.1g.

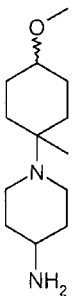
Description 33. *cis/trans*-1,1-Dimethylethyl [1-(1-methyl-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]carbamate (D33)



(D33)

Methyl magnesium bromide (5.0ml of 3M solution in diethyl ether) was added to a solution of *cis/trans*-1,1-dimethylethyl [1-(1-cyano-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]carbamate (D32, mixture of isomers) (1.1g; 3.3 mmol) in tetrahydrofuran (25ml). After 2h at room temperature the solution was partitioned between an aqueous solution of Rochelle salt and dichloromethane. Drying, evaporation and chromatography (50g silica, 0 to 10% methanol in dichloromethane) gave the title compound as a mixture of cis and trans isomers, 400mg.

Description 34. cis/tr*ans*-1-[1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D34)

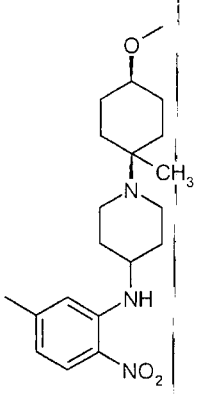


(D34)

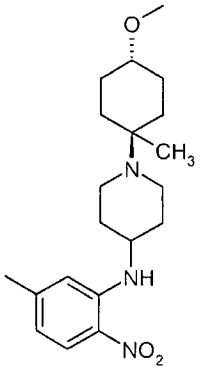
cis/trans-1,1-Dimethylethyl {1-[1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D33, 360 mg, 1.1 mmol), was dissolved in dichloromethane (5 ml) and HCl (10 eq., 11 mmol, 2.8 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) was added at room temperature; the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was subsequently evaporated to afford the crude product which was purified by SCX to afford the title compound, 200 mg, 60 %.

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400 MHz) 0.750 (3H, d), 1.100(3H, m), 1.522 (9H, m), 1.838 (1H, d), 1.973 (2H, m), 2.433 (1H, m), 2.770 (2H, t), 3.121 (1H, m), 3.195 (3H, d), 3.329 (1H, s br).

Description 35. *cis* and *trans*-1-[1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (*cis* = D35a, *trans* = D35b)



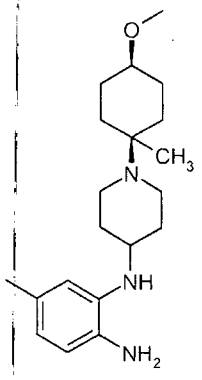
(D35a)



(D35b)

2-Fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene (1 eq., 136 mg), *cis/trans* 1-[1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D34, 1 eq., 200 mg, 0.88 mmol), Hunig's base diisopropylethylamine (1eq., 150 µl), were all dissolved in dimethylformamide (3 ml) at room temperature and the mixture was refluxed at 100 °C overnight. The crude mixture was then cooled to room temperature and poured onto brine; the aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3x) and the organics were alternatively washed with brine and water. The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product which was purified by chromatography on silica column (methanol-NH_3-dichloromethane) to yield the two separate isomers, (*cis*, D35a, 118 mg) and (*trans*, D35b, 61 mg), 56% total yield, $M^+ + H = 362$.

Description 36. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-1-methyl-4-(methyloxy)-cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D36)

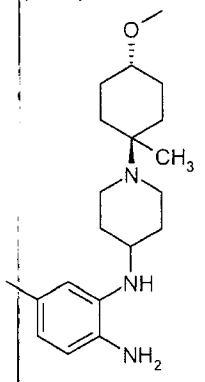


(D36)

1-[*cis*-1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D35a, 118 mg, 0.327 mmol,) was dissolved into ethanol (8ml) and Raney-Ni (0.3 ml of a 50% aqueous suspension) was added at room temperature; the mixture was heated to 50°C and hydrazine hydrate (10 eq., 3.2 mmol, 0.1 ml) was added dropwise at 50°C. Reaction was stirred at 50°C until no more starting material was observed by TLC. The

mixture was cooled to room temperature and filtered through celite; the solvent was subsequently evaporated to afford the title compound, 91 mg, 84%, $M^+ + H = 332$.

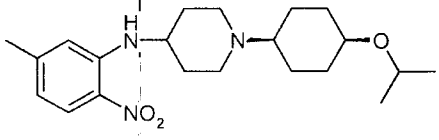
Description 37. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)-cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D37)



(D37)

1-[*trans*-1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D35b, 60 mg, 0.166 mmol,) was dissolved into ethanol (4 ml) and Raney-Ni (0.2 ml of a 50% aqueous suspension) was added at room temperature; the mixture was heated to 50°C and hydrazine hydrate (10 eq., 1.6 mmol, 0.05 ml) was added dropwise at 50°C. Reaction was stirred at 50°C until no more starting material was observed by TLC. The mixture was cooled to room temperature and filtered through celite; the solvent was subsequently evaporated to afford the title compound, 30 mg, 55%, $M^+ + H = 332$.

Description 38. 1-{*cis*-4-[(1-Methylethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D38)



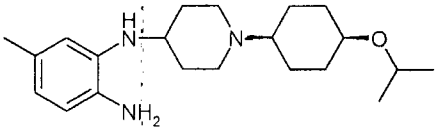
(D38)

A stirred mixture of 3-fluoro-4-nitrotoluene (250mg, 1.6mmol), diisopropylethylamine (0.86ml, 4.8mmol) and cis/trans-1-{4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinamine dihydrochloride (D29, ~4:1 cis/trans, 400mg, 1.3mmol) in dimethylformamide (8ml) under argon was heated at 200°C for 12 minutes in a microwave reactor. The resulting mixture was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution and extracted with dichloromethane. The extract was dried, concentrated under vacuum and the residue loaded onto a SCX cartridge (20g), which was eluted with dichloromethane followed by methanol to remove non-basic contaminants, then with 2M NH_3/methanol to remove the product. The product solution was concentrated under vacuum and the residue chromatographed on Biotage KP-NH™-silica column (100g) eluting with 0-20%

ethyl acetate/hexane to obtain the title compound as the fastest eluting isomer. This was obtained as an orange oil (186mg, 38%).

^{1}HNMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.14 (6H, d), 1.33-1.46 (2H, m), 1.52-1.78 (6H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.48-3.68 (3H, m), 6.42 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.19 (1H, d).

Description 39. (2-Amino-5-methylphenyl)(1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]-cyclohexyl}-4-piperidinyl)amine (D39)

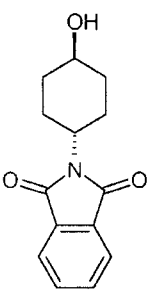


(D39)

A stirred suspension of 1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D38, 186mg, 0.50mmol) in ethanol (15ml) at room temperature under argon was treated with Raney nickel (~20mg) followed by dropwise addition of hydrazine hydrate (0.15ml, 5.0mmol). The mixture was maintained at room temperature for 2h, then filtered through Kieselguhr to remove the catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to afford the title compound as a grey oil (170mg, 99%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.13 (6H, d), 1.33-1.80 (8H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29-2.42 (3H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.05-3.40 (4H, br m), 3.53-3.70 (2H, m), 6.41-6.50 (2H, m), 6.61 (1H, d).

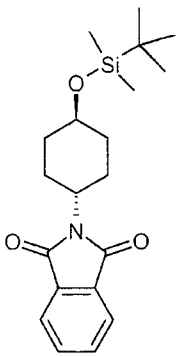
Description 40. *trans*-N-(4-Hydroxycyclohexyl)phthalimide (D40)



(D40)

N-Ethoxycarbonylphthalimide (100g; 0.46 mol) was added to a mixture of *trans*-4-hydroxycyclohexylamine hydrochloride (69g; 0.46 mol), potassium carbonate (158g; 1.15mol) and water (1l) at room temperature. After stirring for 3h the title compound was isolated by filtration, washing with water then ethyl acetate, 95g.

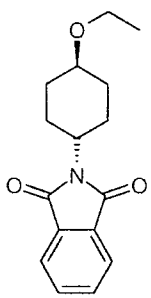
Description 41. *trans*-N-(4-tert-Butyldimethylsilyloxycyclohexyl)phthalimide (D41)



(D41)

Tert-butyldimethylsilyl chloride (60g; 0.39mol) was added in portions to a mixture of trans N-(4-hydroxycyclohexyl)phthalimide (D40, 95g; 0.39mol), imidazole (55g; 0.78mol), and DMF (200ml) at 20-30°C (internal, ice cooling). After stirring for 3h more at 40°C the mixture was partitioned water/hexane. Drying and evaporation of the organic layer gave the title compound crystallised from pentane, 92g.

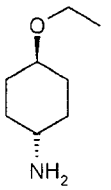
Description 42. *trans*-N-(4-Ethoxycyclohexyl)phthalimide (D42)



(D42)

Acetaldehyde (10ml; 0.17mol) in acetonitrile (50ml) was added over 30 minutes to a solution of *trans*-N-(4-tert-butyldimethylsilyloxycyclohexyl)phthalimide (D41; 50.0g; 0.14mol), bismuth tribromide (6.7g; 0.015mol), triethylsilane (27ml; 0.18mol) in acetonitrile (500ml) stirred at ice bath temperature and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was filtered and the resulting grey solid and filtrate were worked up separately. The filtrate was evaporated and treated with hexane to give the title compound as a white solid (16.35g). The grey solid washed with dichloromethane, the dichloromethane extract was evaporated and the residue was stirred with hexane (200ml) to give a second crop of the title compound as a white solid (17.47g).

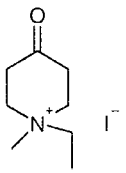
Description 43. *trans*-4-Ethoxycyclohexylamine (D43)



(D43)

A solution of *trans*-N-(4-ethoxycyclohexyl)phthalimide (D42, 16.35g), hydrazine hydrate (12ml) in ethanol (300ml) and methanol (200ml) was stirred at reflux for 3 hours. The solvent was removed to give a slurry, which was treated with diethyl ether and filtered. The filtrate was evaporated to afford the title compound as a viscous oil contaminated with ether (8.16g).

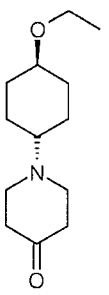
Description 44. 1-Ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium iodide (D44)



(D44)

Iodomethane (65ml; 1.00mol) was added in portions to a solution of 1-ethyl-4-piperidone (100g; 0.79mol) in acetone (1L) at 20-30°C (internal, ice cooling). After stirring for 3h more the title compound was obtained by filtration, and washing with acetone (189g).

Description 45. *trans*-1-(4-Ethoxycyclohexyl)-4-piperidone (D45)

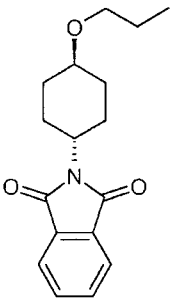


(D45)

A mixture of 1-ethyl-4-piperidone methiodide (D44, 27g), *trans*-4-ethoxycyclohexylamine (D43, 8.16g, 0.065mol), potassium carbonate (13.5g), water (100ml), and ethanol (200ml) was heated for 3 hours at 80°C, then cooled overnight. The mixture was partitioned with aqueous sodium bicarbonate and dichloromethane. The dichloromethane layer was separated, washed with brine and solvent removed to give the title compound as a amber coloured oil (13.2g).

81

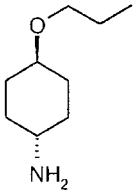
Description 46. *trans*-N-(4-Propoxycyclohexyl)phthalimide (D46)



(D46)

A solution of *trans*-N-(4-tert-butyldimethylsilyloxycyclohexyl)phthalimide (D41, 45g) in acetonitrile (500ml) at room temperature was treated sequentially with triethylsilane (24ml), bismuth tribromide (6g), and (dropwise) propanal (11ml) at 20-30°C (internal, ice cooling). After 30min more the solution was partitioned aqueous sodium bicarbonate / ethyl acetate. Drying and evaporation of the organic layer gave the title compound crystallised from pentane, 20g.

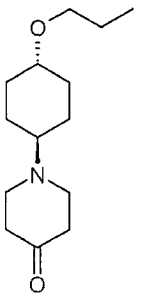
Description 47. *trans*-4-Propoxycyclohexylamine (D47)



(D47)

A mixture of *trans*-N-(4-propoxycyclohexyl)phthalimide (D46, 20g), hydrazine hydrate (15ml), and ethanol (400ml) was heated at at 80°C for 2h then cooled and filtered. The filtrate was evaporated and the resulting residue redissolved in diethyl ether, filtered and again evaporated to give the title compound, 11g.

Description 48. *trans*-1-(4-Propoxycyclohexyl)-4-piperidone (D48)

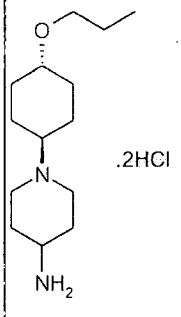


(D48)

82

1-Ethyl-4-piperidone methiodide (D44, 26g) was added to a refluxing mixture of *trans*-4-propoxycyclohexylamine (D47, 11g), , potassium carbonate (1g), water (75ml), and ethanol (150ml) over 30min, and the mixture was then heated for another 30min at 80°C, then cooled, partitioned aqueous sodium bicarbonate / dichloromethane, and purified by chromatography (40+M Biotage silica column, 0 to 10% methanol in dichloromethane containing 0.2M ammonia) to give the title compound, 8g.

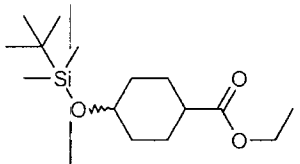
Description 49. *trans*-1-(4-Propoxycyclohexyl)-4-piperidinamine dihydrochloride (D49)



(D49)

A mixture of *trans*-1-(4-propoxycyclohexyl)-4-piperidone (D48, 7.5g), 2M ammonia in methanol (100ml), and 10% palladium on carbon paste (100mg) was hydrogenated at 50psi at room temperature for 18h then filtered and evaporated. The residue was converted to the dihydrochloride salt to give the title compound, crystallised from diethyl ether, 7.5g.

Description 50. *cis/trans*-Ethyl 4-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}cyclohexanecarboxylate (D50)

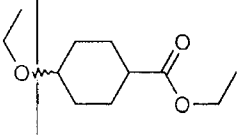


(D50)

Chloro(1,1-dimethylethyl)dimethylsilane (115g; 0.76mol) was added in portions over 1 hour to a solution of ethyl 4-hydroxycyclohexanecarboxylate (118g; 0.68mol), imidazole (103g; 1.52mol) and dimethylformamide (400ml) stirred under an atmosphere of argon. A small exotherm was observed resulting in the reaction mixture temperature increasing to ~40°C. The mixture was stirred at room temperature overnight then poured into 10% citric acid solution (2L) and extracted with diethyl ether (2 x 800ml). The ether extracts were washed with water, brine and then dried (Na_2SO_4) and the solvent was removed to give the title compound as a oil (198.4g)

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.01 (6H, m), 0.85 (9H, s), 1.2 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.85-2 (3H, m), 2.15-2.3 (1H, m) 3.5 (0.4H, m) 3.86 (1H, m) 4.1 (1H, m).

Description 51. *cis/trans*-Ethyl 4-(ethyloxy)cyclohexanecarboxylate (D51)

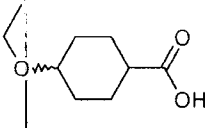


(D51)

cis/trans ethyl 4-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}cyclohexanecarboxylate (D50, 35g, 122 mmol) was dissolved in CH_3CN (250 ml) and Et_3SiH (1.2 eq., 146 mmol, 23ml), $BiBr_3$ (4% mol, 4.9 mmol, 2.2 g) were added dropwise at room temperature followed by acetaldehyde (1.2 eq., 8.2 ml) that was slowly added at 25°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was subsequently poured onto an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$ and the mixture obtained was then extracted with EtOAc (3x). Organics were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude mixture that was purified by silica chromatography (Biotage 65i column, EtOAc-nhex) to afford the title compound, 21 g, 87%.

^{1}H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.1 (3H, m), 1.15 (3H, m), 1.492-3.212 (assume 10 H, set of broad signals and multiplets), 3.312 (2 H, m), 4.041 (2H, m).

Description 52. *cis/trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D52)

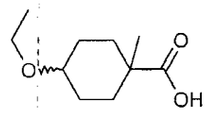


(D52)

cis/trans-ethyl 4-(ethyloxy)cyclohexanecarboxylate (D51, 21g, 105 mmol) was dissolved in MeOH-THF (100 ml-100 ml) and NaOH (5 eq., 0.5 mol, 40 ml, 12.5N aqueous solution) was slowly added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight. The THF/MeOH was then evaporated and the crude was washed with Et_2O. The aqueous phase was acidified and extracted with EtOAc (2x); organics were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the title compound as a pale-yellow oil, 17.3 g, 96%.

^{1}H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.1 (3H, m), 1.3-3.201 (assume 10 H, set of broad signals and multiplets), 3.417 (2H, m), 12.1 (1H, s broad).

Description 53. *cis/trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexanecarboxylic acid (D53)

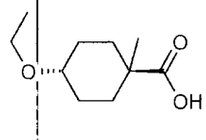


(D53)

A stirred solution of diisopropylamine (2.3 eq., 0.231mol, 33 ml) in dryTHF (400ml) at -20°C under argon was treated over 10 min with 2.5M n-butyllithium in hexane (2.3 eq., 93 ml; 0.231mol), then allowed to warm to 0°C and stir for 15 mins. The mixture was recooled to -10°C and treated over 10 min with a solution of *cis/trans*-4-(ethyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D52, 17.3g, 0.1 mol) in ~50 ml of dry THF. The resulting yellow solution was heated at 50°C for 2.5hrs, then cooled to 0°C and treated with iodomethane (3 eq., 0.3 mol, 19 ml). The mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight. The mixture was cooled to 10°C, treated with 10% citric acid solution (200ml), and then solvent evaporated to half volume concentrated under vacuum. The residual mixture was diluted with water (200ml) and extracted with Et_2O (2x). The combined extracts were washed with water (150ml x 2), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under vacuum to leave the title compound as a yellow oil, 16.2 g, 87%, a mixture of *cis:trans* isomers.

^{1}H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.086 (assume 8H, m), 1.510 (3H, m), 1.698 (1H, m), 1.781 (1H, m), 2.005 (1H, m), 3.191 (1/2H, m), 3.392 (2H, m), 3.606 (1/2H, m), 12.2 (1H, s br).

Description 54. *trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexanecarboxylic acid (D54)

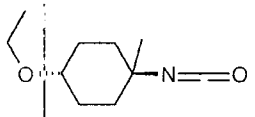


(D54)

cis/trans-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexanecarboxylic acid (D53, 16.2 g, 87.1 mmol) was dissolved in thionyl chloride (15 eq., 1.31 mol, ~95 ml) at at room temperature and it was subsequently reluxed at 85°C for 4 hrs. The mixture was then allowed to cool to room temperature and the thionyl chloride was azeotropically evaporated with toluene. The residue was dissolved in THF (100ml), treated with a 5 % aqueous solution of Na_2CO_3 (500 ml) and stirred well at room temperature for 20 minutes. The aqueous residue washed with Et_2O (2), then acidified and extracted with EtOAc (3x). The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under vacuum to leave the title compound, 6.5 g, 40%

^{1}H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.076 (6H, m), 1.505 (6H, m), 1.693 (2H, m), 3.331 (1H, m), 3.394 (2H, q), 12.1 (1H, s br).

Description 55. *trans*-4-(Ethyloxy)-1-isocyanato-1-methylcyclohexane (D55)

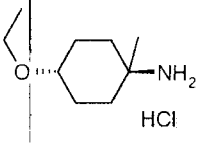


(D55)

A stirred solution of *trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexanecarboxylic acid (D54, 5.5g, 29.5mmol) in toluene (120ml) at room temperature under argon was treated with triethylamine (1.3 eq., 37.7 mmol, 5.3 ml) and diphenylphosphoryl azide (1eq., 29.5 mmol, 6.4 ml) and heated at 85°C for 1 hr. The mixture was allowed to cool to room temperature, then treated with 1M NaOH solution (300ml) and extracted with Et_2O (3x). The combined extract was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under vacuum to leave the title compound, 5 g, 94 %.

^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.092 (3H, t), 1.330 (3H, s), 1.487-1.691 (8H, m), 3.392 (2H, q), 3.477 (1H, m).

Description 56. [*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]amine mono hydrochloride (D56)

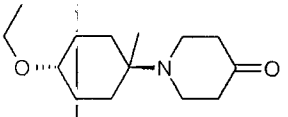


(D56)

A solution of *trans*-4-(ethyloxy)-1-isocyanato-1-methylcyclohexane (D55, 5.0g, 27.3 mmol) in THF (100ml) was treated with 5M aqueous HCl acid (5.5 eq., 150 mmol, 30 ml) and stirred at room temperature under argon overnight, then concentrated under vacuum. The residual semi-solid was triturated with Et_2O to give a first batch of title compound as a white solid, 2.8 g. The mother liquors were evaporated, dissolved in THF again (50 ml) and treated with 5M aqueous HCl acid (15 ml) and the mixture stirred over a weekend at room temperature. The solvent was then evaporated and the solid obtained was dried in the oven at 50°C before trituration with Et_2O. This final trituration afforded further 646 mg of title compound.

^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.084 (3H, t), 1.256 (3H, s), 1.378 (2H, m), 1.619 (4H, m), 1.847 (2H, m), 3.243 (1H, m), 3.424 (2H, q), 8.090 (3H, br s).

Description 57. 1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinone (D57)



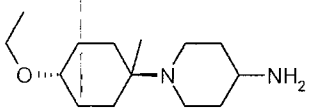
(D57)

A stirred solution of [*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]amine mono hydrochloride (D56, 3.44 g, 17.8 mmol) in a mixture of ethanol (216 ml) and water (108 ml) at room

temperature under argon was treated with potassium carbonate (1.1 eq., 19.6 mmol, 2.7g) followed by 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium iodide (D44, 1.5 eq., 26.7 mmol, 7.1g), then heated at 80°C for 2 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature then the aqueous residue was treated with sat. $NaHCO_3$ solution and extracted with dichloromethane (3x). The combined extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave the crude compound which was chromatographed on silica gel (Biotage 65i column) eluting with 0-10% MeOH/NH_3/DCM to afford the title compound, 2.3 g, 54%.

^{1}H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 0.855 (3H, s), 1.099 (3H, t), 1.421 (2H, m), 1.544 (4H, m), 1.793 (2H, m), 2.297 (4H, t), 2.726 (4H, t), 3.377-3.430 (3H, t + m).

Description 58. 1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D58)

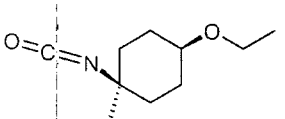


2HCl (D58)

A solution of 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinone (2.3g, 9.62 mmol) in 2M NH_3/MeOH (200ml) was treated with 10% Pd/C (510 mg) and shaken under hydrogen atmosphere at 50psi initial pressure overnight at room temperature. The mixture was filtered through Kieselguhr to remove catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to leave the free base of the title compound. This was treated with 10 ml of HCl (1M solution of in Et_2O) and stirred in MeOH (20 ml) for 10 min. Solvent was subsequently evaporated to afford the title compound as a white solid 2.8 g, complete conversion.

^{1}H NMR δ (DMSO, 250 MHz, at 352.2K): 1.091 (6H, m br), 1.336 (2H, m), 1.695-1.865 (7H, m), 2.067 (2H, d br), 2.531 (1H, br), 3.187-3.317 (assume 6H, set of broad signals and multiplets), 3.434 (2H, q), 8.496 (2H, s br).

Description 59. *cis*-4-(Ethyloxy)-1-isocyanato-1-methylcyclohexane (D59)



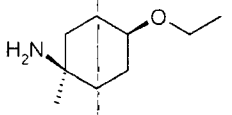
(D59)

A stirred solution of cis/*trans*-4-(ethoxy)-1-methylcyclohexanecarboxylic acid (D53, 2.0g, 10.7mmol) in toluene (40ml) at room temperature under argon was treated with triethylamine (1.95ml, 14.0mmol) and diphenylphosphoryl azide (2.3ml, 10.7mmol) and heated at 80°C for 45 mins. The mixture was allowed to cool to room temperature, then treated with 1M NaOH solution (50ml) and Et_2O (50ml), shaken well and the organic

solution separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a yellow oil (1.7g), which was chromatographed on silica gel (40g) eluting with 0-10% EtOAc/hexane. This afforded the title compound as the lower rf component (215mg) along with mixed fractions containing both isomers.

^{1}H NMR (cis isomer) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.20 (3H, t), 1.32-1.50 (5H, m), 1.5-1.66 (2H, m), 1.78-1.96 (4H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 3.48-3.58 (2H, q)

Description 60. [*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]amine hydrochloride (D60)

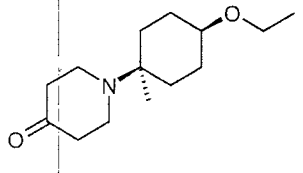


(D60)

A solution of *cis*-4-(ethyloxy)-1-isocyanato-1-methylcyclohexane (D59, 215mg, 1.17mmol) in THF (5ml) was treated with 5M HCl acid (1ml) and stirred at room temperature for 18hrs, then concentrated under vacuum and the residue azeotroped with toluene to remove traces of water. The residual colourless oil was dried under vacuum for 2 days. Trituration of the remaining semi-solid with Et_2O (5ml) afforded the title compound as a white solid (213mg, 94%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.19 (3H, t), 1.50 (3H, s), 1.55-1.77 (4H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.47 (2H, q), 8.40 (3H, br s).

Description 61. 1-[*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinone (D61)

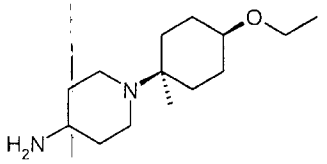


(D61)

A stirred solution of [*cis*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]amine hydrochloride (D60, 200mg, 1.03mmol) in a mixture of ethanol (12ml) and water (6ml) at room temperature under argon was treated with potassium carbonate (156mg, 1.13mmol) followed by 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium iodide (D44, 404mg, 1.50mmol), then heated at 80°C for 1.5hrs. The mixture was allowed to cool, concentrated under vacuum to approx. 7ml, then treated with $NaHCO_3$ solution (15ml) and extracted with dichloromethane (3x20ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave an brown oil (250mg), which was chromatographed on silica gel eluting with 0-5% MeOH/ dichloromethane to afford the title compound as a yellow oil (140mg, 57%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.89 (3H, s), 1.13-1.27 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.68-1.80 (4H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.40-2.47 (4H, m), 2.76-2.83 (4H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.52 (2H, q).

Description 62. 1-[*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine (D62)

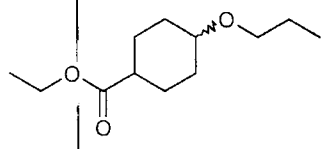


(D62)

A solution of 1-[*cis*-4-ethoxy-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinone (D61, 140mg, 0.585mmol) in 2M NH_3/MeOH (12ml) was treated with 10% Pd/C paste (30mg) and shaken under hydrogen atmosphere at 50psi initial pressure for 2.5 days. The mixture was filtered through Kieselguhr to remove catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as a colourless oil (140mg, 100%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.84 (3H, s), 1.04-1.20 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.37-1.50 (2H, m), 1.58-1.72 (4H, m), 1.83-2.00 (4H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.88 (2H, br d), 3.20-3.30 (1H, m), 3.20-3.80 (assume 4H including 3.50 = 2H, q).

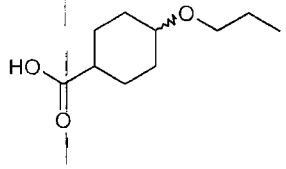
Description 63 *cis/trans*-Ethyl 4-(propyloxy)cyclohexanecarboxylate (D63)



(D63)

Propionaldehyde (6.4g) in acetonitrile (50ml) was added over 30 minutes to a solution of *cis/trans* ethyl 4-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}cyclohexanecarboxylate (D50, 25.2g), bismuth tribromide (4.4g), triethylsilane (17.5ml) in acetonitrile (300ml) and the mixture was stirred fro a further 1.5 hours. The solvent was partially removed then the residue was treated with ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated, washed with brine, dried with anhydrous sodium sulphate and the solvent was removed to give the title compound contaminated with silicone residues (39.1g).

Description 64. *cis/trans*-4-(Propyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D64)

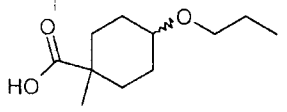


(D64)

The product from Description 63 (39.1g), 40% w/w sodium hydroxide solution (150ml) tetrahydrofuran (200ml) and methanol (150ml) was stirred for approx. 72 hours. The solvent was partially removed then the resulting mixture was treated with ethyl acetate and water. The aqueous layer was separated, acidified with concentrated hydrochloric

acid and extracted with diethyl ether. The ether layer was washed with brine, dried with anhydrous sodium sulphate and the solvent was removed to give the title compound as a oil (15.42g).

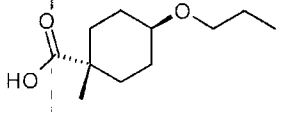
Description 65. *cis/trans*-1-Methyl-4-(propyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D65)



(D65)

A stirred solution of diisopropylamine (24ml, 0.17mol) in THF (300ml) at -20°C under argon was treated over 10 mins with 2.5M n-butyllithium in hexane (68ml, 0.17mol), then allowed to warm to 0°C and stir for 15 mins. The mixture was recooled to -10°C and treated over 10 mins with a solution of 4-(propyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D64, 13.8g, 0.074mol) in THF. The resulting yellow solution was heated at 50°C for 2.5hrs, then cooled to 0°C and treated with iodomethane (13.8ml, 0.22mol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 20hrs when a yellow precipitate had formed. The mixture was cooled to 10°C, treated with 10% citric acid solution (200ml), then concentrated under vacuum to approx. 250ml volume. The residual mixture was diluted with water (200ml) and extracted with Et_2O (3x250ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a yellow oil (15.0g) which was approx. 60:40 mixture of cis:trans isomers.

Description 66. *trans*-1-Methyl-4-(propyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D66)



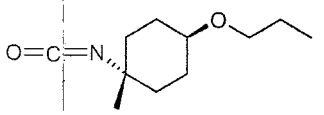
(D66)

cis/trans-1-Methyl-4-(propyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D65, 13g, 0.070mol) was added to stirred thionyl chloride (50ml), 0.68mol) at 10°C and then allowed to warm to room temperature, followed by heating at 85°C for 3 hrs. The mixture was concentrated under vacuum and the residue concentrated twice with toluene to remove excess thionyl chloride. The residue was dissolved in THF (100ml), treated with dil. $NaHCO_3$ solution (250ml) and stirred well at room temperature for 24 hrs, followed by standing at room temperatue for 3 days. The mixture from the same stage of a smaller scale reaction on 2g of *cis/trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexanecarboxylic acid was combined at this time. The combined mixture was concentrated under vacuum to approx. 300ml and the aqueous residue washed with Et_2O (2x120ml), then acidified with 2M HCl acid and extracted with EtOAc (2x150ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave the title compound as a pale yellow solid (5.1g, 34%).

90

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.92 (3H, t), 1.24 (3H, s), 1.54-1.74 (8H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 3.33-3.40 (3H, m). 1H not discernible from spectrum.

Description 67. *trans*-1-Isocyanato-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexane (D67)

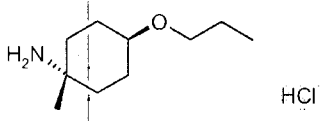


(D67)

A stirred solution of *trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D66, 5.1g, 0.027mol) in toluene (120ml) at room temperature under argon was treated with triethylamine (4.9ml, 0.035mol) and diphenylphosphoryl azide (5.8ml, 0.027mol) and heated at 85°C for 1 hr. The mixture was allowed to cool to room temperature, then treated with 1M NaOH solution (200ml) and extracted with Et_2O (2x150ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave the title compound as a yekllow oil (5.0g, 100%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.36 (3H, s), 1.50-1.60 (4H, m), 1.65-1.80 (6H, m), 3.33 (2H, t), 3.46-3.52 (1H, m).

Description 68. [*trans*-1-Methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]amine hydrochloride (D68)

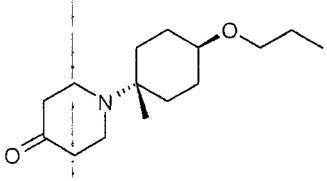


(D68)

A solution of *trans*-1-isocyanato-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexane (D67, 5.0g, 0.027mol) in THF (100ml) was treated with 5M HCl acid (25ml) and stirred at room temperature under argon for 20hrs, then concentrated under vacuum and the residue azeotroped with toluene to remove traces of water. The residual semi-solid was triturated with Et_2O (120ml) to give a solid, which was filtered off, washed with Et_2O and dried at 50°C under vacuum to afford the title compound as a white solid (4.5g, 85%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.47 (3H, s), 1-45-1.70 (4H, m), 1.75-2.00 (6H, m), 3.52 (2H, t), 3.40-3.48 (1H, m), 8.38 (3H, br s).

Description 69. 1-[*trans*-1-Methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinone (D69)

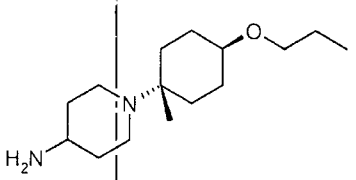


(D69)

A stirred solution of [*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]amine hydrochloride (D68, 4.5g, 0.022mol) in a mixture of ethanol (100ml) and water (60ml) at room temperature under argon was treated with potassium carbonate (3.31g, 0.024mol) followed by 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium iodide (D44, 8.91g, 0.033mol), then heated at 80°C for 2.5hrs. The mixture was allowed to cool, concentrated under vacuum to approx. 60ml, then the aqueous residue was treated with sat. $NaHCO_3$ solution and extracted with DCM (3x80ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave an orange oil (6.1g), which was chromatographed on silica gel eluting with 0-10% MeOH/DCM to afford the title compound as a yellow oil (3.45g, 63%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.93 (3H, s + 3H, t), 1.48-1.72 (8H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.41 (4H, t), 2.82 (4H, t), 3.35-3.45 (3H, t + m).

Description 70. 1-[*trans*-1-Methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D70)

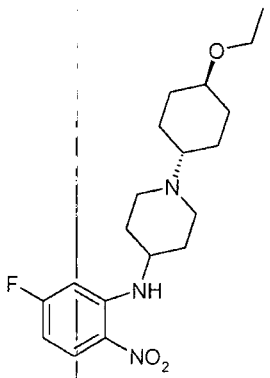


(D70)

A solution of 1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinone (D69, 2.0g, 0.0079mol) in 2M NH_3/MeOH (60ml) was treated with 10% Pd/C (150mg) and shaken under hydrogen atmosphere at 55psi initial pressure for 3.5 days at room temperature. The mixture was filtered through Kieselguhr to remove catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as a white solid (1.82g, 91%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.08 (3H, br s), 1.32-1.45 (2H, m), 1.5-1-60 (2H, m), 1.62-2.60 (assume 12H, set of broad signals), 2.70-3.10 (1H, br), 34.10-3.25 (2H, br), 3.30-3.45 (3H, m), 3.40-4.40 (2H, v br).

Description 71. 1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D71)

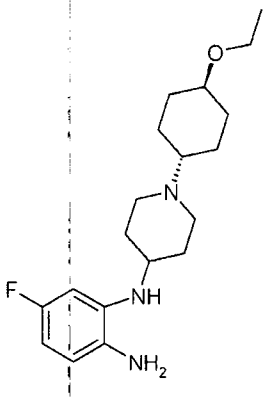


(D71)

A stirred solution of 2,4-difluoro-1-nitrobenzene (100mg, 0.63mmol) in DMF (3ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (0.40ml, 2.2mmol) followed by 1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D12, 179mg, 0.60mmol) and maintained at room temperature for 20hrs, then heated at 50°C for 7hrs. The mixture was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2x15ml). The combined extract was dried (Na_2SO4), concentrated under vacuum and the residue chromatographed on silica gel (10g) eluting with 0-10% methanol/dichloromethane to give a yellow solid which was recrystallised from methanol to afford the title compound as an yellow solid (120mg, 55%). MH^+ 366.

^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.15-1.40 (7H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.05-2.18 (4H, m), 2.30-2.50 (3H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.52 (2H, q), 6.31-6.40 (1H, m), 6.48 (1H, dd), 8.18-8.30 (2H, m).

Description 72. N^2-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-fluoro-1,2-benzenediamine (D72)

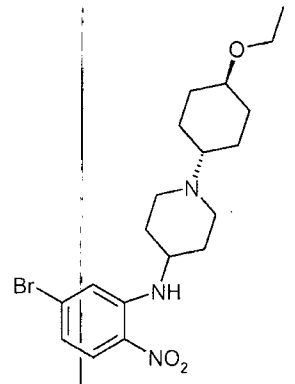


(D72)

A stirred solution of 1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D71, 120mg, 0.33mmol) in ethanol (15ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (~20mg) followed by hydrazine hydrate (0.10ml, 3.3mmol) and maintained for 2 hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr to remove catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to afford the title compound as a pale brown solid (110mg, 100%yield). MH^+ 336.

^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.17-1.37 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.42-1.54 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.28-2.42 (3H, m), 2.92 (2H, br d), 3.07 (2H, br s), 3.13-3.25 (2H, m), 3.51 (2H, q), 3.60 (1H, br s), 6.25-6.40 (2H, m), 6.60-6.67 (1H, m),

Description 73. *N*-(5-Bromo-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D73)

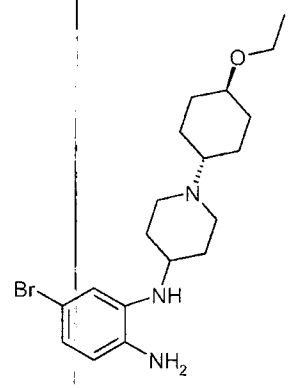


(D73)

A mixture of 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzene (600mg, 2.72mmol) and 1-[*trans*-4-(ethoxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D12, 807mg, 2.72mmol) in dimethylformamide (20ml) was treated with diisopropylethylamine (1.4ml, 8.16mmol) then heated with stirring at 80°C overnight under argon. The solution was washed with water then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was loaded on an SCX cartridge and eluted firstly with dichloromethane (approx. 30ml) and then with 2M NH_3/MeOH (approx. 30ml). The methanolic solution was concentrated under vacuum to leave a yellow/orange solid (1.4g). This was purified by chromatography on an amino silica column (40+M) eluting with 3-25% EtOAc/hexane afford the title compound (1.15g, 99%). MH+ = 427, 428.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.15-1.38 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.58-1.72 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.02-2.16 (4H, m), 2.3-2.38 (1H, m), 2.402.50 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.50 (2H, t), 6.73 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.14 (1H, d).

Description 74. 4-Bromo-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D74)



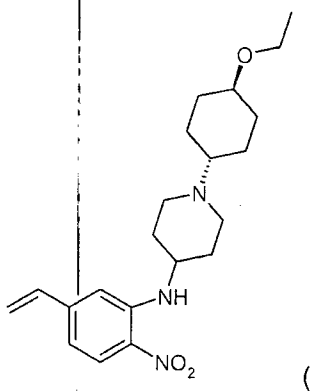
(D74)

A stirred solution of *N*-(5-bromo-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D73, 650mg, 1.53mmol) in ethanol (100ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (100mg) and dropwise addition of hydrazine hydrate

(1.2ml, 38.25mmol) and maintained for 3hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as an amber oil (600mg, 99%). MH+ = 397, 398.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.20 (3H, t), 1.20-1.40 (4H, m), 1.38-1.55 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.25-2.43 (3H, m), 2.90 (2H, br d), 3.13-3.43 (5H, m), 3.51 (2H, t), 6.57 (1H, d), 6.70-6.78 (2H, m).

Description 75. *N*-(5-Ethenyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D75)

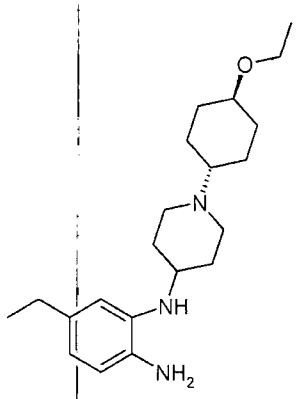


(D75)

A solution of *N*-(5-bromo-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D73, 500mg, 1.17mmol) and tributylvinyltin (0.42ml, 1.36mmol) in toluene (15ml) at room temperature under argon was treated with triphenylphosphine (77mg, 0.29mmol) and bis(dibenzylidene)acetone)palladium(0) (102mg, 0.18mmol) and heated at 120°C overnight. The mixture was allowed to cool, then filtered through Kieselguhr. The organic filtrate was washed with 10% aqu. ammonium hydroxide solution and water, then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a brown solid (approx. 550mg). This was dissolved in dichloromethane and eluted through an SCX cartrtidge, then collected by elution with 2M NH_3/MeOH and concentrated. The residue was chromatographed on 40+M Biotage KP-NH™-silica column to afford the title compound as an orange solid (99%). MH+ = 374.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.18-1.40 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.55-1.73 (assume 2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.51 (2H, q), 5.46 (1H, d), 5.87 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 8.14 (1H, dd), 8.22 (1H, d).

Description 76. 4-Ethyl-N^2-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D76)

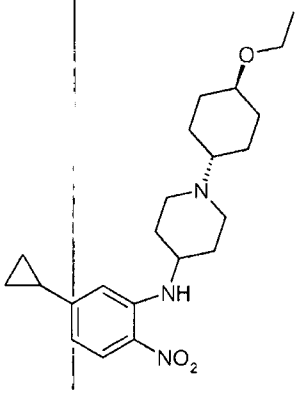


(D76)

A mixture of *N*-(5-ethenyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D75, 440mg, 1.17mmol) and ammonium formate (734mg, 11.7mmol) in methanol (50ml) was stirred at room temperature under argon for 10mins, then treated with 10% Pd/C (261mg, 0.2equivalents) and stirred for 30mins. The mixture was filtered through Kieselguhr and concentrated to remove solvent. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with 2M NaOH solution, dried (Na_2SO_4) and concentrated to leave the title compound as a purple sticky oil (348mg, 86%). MH+ = 346.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.18-1.40 (10H, t + t + m), 1.42-1.58 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.30-2.42 (3H, m), 2.53 (2H, q), 2.86-2.95 (2H, m), 3.00-3.40 (assume 5H, m), 3.51 (2H, q), 6.50 (2H, m), 6.65 (1H, d).

Description 77. *N*-(5-Cyclopropyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D77)



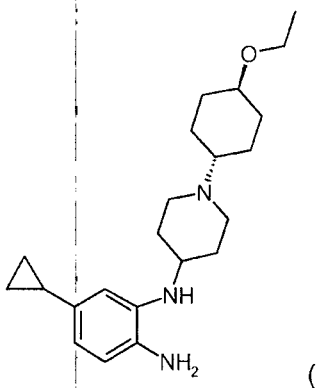
(D77)

A mixture of 4-cyclopropyl-2-fluoro-1-nitrobenzene (200mg, 1.1mmol) and 1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D12, 327mg, 1.1mmol) in dimethylformamide (20ml) was treated with diisopropylethylamine (0.56ml) then heated under argon at 80°C overnight. The solution was washed with water then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and eluted through an SCX cartridge, firstly

with dichloromethane and then with 2M NH_3/MeOH. The methanolic solution was concentrated under vacuum to leave a dark orange solid (300mg), which was purified by chromatography on a 40+M Biotage KP-NH™-silica column eluting with 5-30% EtOAc/hexane to afford the title compound as an orange solid (240mg, 60%). MH+ = 388.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.77-0.83 (2H, m), 1.03-1.11 (2H, m), 1.17-1.40 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.58-1.72 (2H, m), 1.82-1.98 (3H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.48-3.62 (3H, t + m), 6.18 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.21 (1H, d).

Description 78. 4-Cyclopropyl-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D78)

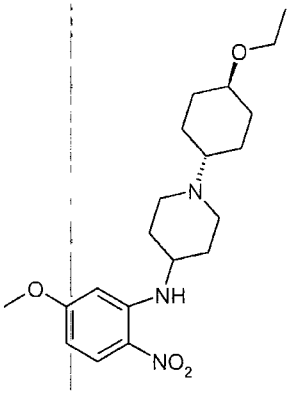


(D78)

A stirred solution of *N*-(5-cyclopropyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D77, 240mg, 0.62mmol) in ethanol (40ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (50mg) and dropwise addition of hydrazine hydrate (0.5ml, 15.5mmol) and maintained for 2hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as green/yellow oil (200mg, 90%). MH+ = 358.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.57-0.63 (2H, m), 0.83-0.90 (2H, m), 1.14-1.40 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.40-1.60 (assume 2H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.02-2.16 (4H, m), 2.29-2.42 (3H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.00-3.40 (5H, m), 3.45-3.57 (2H, q), 6.37 (1H, dd), 6.42 (1H, d), 6.62 (1H, d).

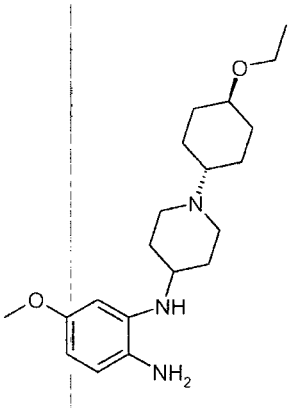
Description 79. 1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-[5-(methyloxy)-2-nitrophenyl]-4-piperidinamine (D79)



(D79)

A stirred solution of 3-fluoro-4-nitroanisole (120mg, 0.70mmol) in dimethylformamide (4ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (0.43ml, 2.4mmol) followed by 1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D12, 200mg, 0.67mmol) and heated at 50°C for 8hrs, followed by 90°C for 20hrs. The mixture was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution (10ml) and extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum and the residue chromatographed on silica gel (5g) eluting with 0-10% methanol/dichloromethane to give a yellow oil, which was crystallised from methanol (6ml) to afford the title compound as an yellow solid (130mg, 52%). MH^+ 378. ^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.15-1.38 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.6-1.75 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.43-3.56 (3H, m), 3.86 (3H, s), 6.16 (1H, d), 6.2 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.37 (1H, d).

Description 80. N^2-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-(methyloxy)-1,2-benzenediamine (D80)



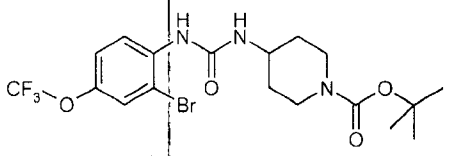
(D80)

A stirred solution of 1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-*N*-[5-(methyloxy)-2-nitrophenyl]-4-piperidinamine (D79, 130mg, 0.34mmol) in ethanol (15ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (~20mg) followed by hydrazine hydrate (0.10ml,

3.3mmol) and maintained for 2 hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr to remove catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to afford the title compound as a beige solid (120mg, 100%yield). MH^+ 348.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.15-1.38 (4H, m), 1.18 (3H, t), 1.40-1.55 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.03-2.13 (4H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.85-3.10 (4H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.51 (2H, q), 3.60 (1H, br s), 3.75 (3H, s), 6.15 (1H, dd), 6.25 (1H, d), 6.65 (1H, d).

Description 81. 1,1-Dimethylethyl 4-{[({2-bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}amino)carbonyl]amino}-1-piperidinecarboxylate (D81)

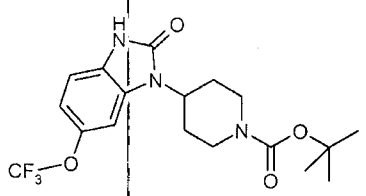


(D81)

A solution of 2-bromo-4-(trifluoromethyloxy)aniline (5.1 g), in 1,4-dioxane (30 mL) was treated with bis(trichloromethyl) carbonate (2.2g). The mixture was heated to 100°C to give a clear solution then allowed to cool to ambient temperature. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in dichloromethane (70ml) and 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (4.0 g) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. Silica gel was added and the solvent was evaporated. The residue was loaded onto a silica gel chromatography column which was eluted with hexane/ethyl acetate 0-100% followed by chromatography on silica gel eluted with dichloromethane/methanol 0-10% to give the title compound as a white solid from diethyl ether (4.3 g).

^{1}HNMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.25 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.93 (2H, broad), 3.64 (1H, m), 3.80 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.19 (1H, d).

Description 82. 1,1-Dimethylethyl 4-{2-oxo-6-[(trifluoromethyl)oxy]-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D82)



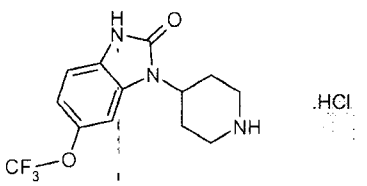
(D82)

A solution of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.33g), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.21g), sodium tert-butoxide (1.1g) in 1,4-dioxane (20 mL) was stirred under an atmosphere of argon for 10 minutes. 1,1-Dimethylethyl 4-{[({2-bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}amino)carbonyl]amino}-1-piperidinecarboxylate (D81, 2.7 g) was added and the mixture was heated to 90°C. The mixture was stirred at

this temperature overnight. The mixture was poured into dichloromethane which was washed with dilute ammonium chloride, brine and dried over sodium sulphate. The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel eluted with ethyl acetate/hexane 0-50% to give the title compound as a solid foam (1.54 g).

^{1}HNMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.41 (9H, m), 1.72 (2H, s), 2.24 (2H, m), 2.85 (2H, broad), 4.18 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.88 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.10 (1H, s).

Description 83. 1-(4-Piperidinyl)-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (D83)

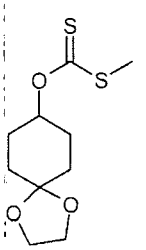


(D83)

A solution of 1,1-dimethylethyl 4-{2-oxo-6-[(trifluoromethyl)oxy]-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl}-1-piperidinecarboxylate (D82, 1.54 g) in methanol (20 ml) was treated with a saturated solution of hydrogen chloride in ethanol (10 ml). The mixture was stirred for 1 hour when the solvent was removed to give the title compound as a white solid (1.28 g).

^{1}HNMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.81 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.40 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.97 (2H, br s), 11.2 (1H, s).

Description 84. O-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yl S-methyl dithiocarbonate (D84)



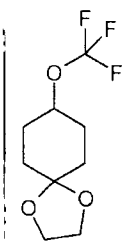
(D84)

A stirred solution of 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (D1, 8,7g, 55mmol) in THF (110ml) at 0°C was treated portionwise with sodium hydride (2.7g of 60%, 66mmol). The mixture was stirred for 1 hr at room temperature then cooled to 0°C and treated dropwise with carbon disulphide (7ml, 110mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hrs before cooling to 0°C and adding dropwise iodomethane (4.12ml, 66mmol). The resulting mixture was stirred for 1 hr at room temperature, then treated with aqueous NH_4Cl solution and extracting with Et_2O. The organic phase was separated and the aqueous extracted twice with Et_2O. The combined organics was washed with sat. NaCl solution containing small portion of sodium hydrogen sulphite, dried (Na_2SO_4) and

concentrated under vacuum to afford the title compound as a yellow/orange oil (quantitative).

1H NMR (CDCl3, 400MHz): 1.62-1.72 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 1.95-2.06 (4H, m), 2.55 (3H, s), 3.92-4.02 (4H, m), 5.64-5.74 (1H, m).

Description 85. 8-[(Trifluoromethyl)oxy]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D85)

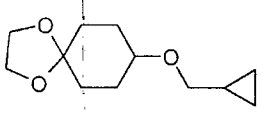


(D85)

A solution of O-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl S-methyl dithiocarbonate (D84, 500mg) in dichloromethane (5ml) was added dropwise at 0°C to a mixture of dichloromethane (5ml), 70% HF-pyridine (2ml), N-bromosuccinimide (1.8g), and pyridine (0.6ml). After a further 1h at 0°C the reaction was washed with aqueous sodium bicarbonate and aqueous sodium hydroxide at pH9.

An exactly similar reaction in which the N-bromosuccinimide was replaced by 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin was then performed and the combined products of the two reactions purified by chromatography (20g silica, 25% ethyl acetate in hexane) to give the title compound, 400mg.

Description 86. 8-[(Cyclopropylmethyl)oxy]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D86)

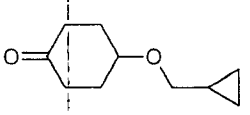


(D86)

A stirred solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4.0g), cyclopropylmethyl bromide (4.1g) in N-methylpyrrolidinone (20ml) at ice bath temperature under argon and was treated portionwise with sodium hydride (2.0g of 60% oil dispersion). The mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was cooled cautiously treated with methanol and then water was added and the mixture extracted with hexane. The organic extract as washed with water, then dried (Na_2SO_4) and solvent removed to give the title compound as oil (7.49g) contaminated with mineral oil residues.

^{1}HNMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.18 (2H, m), 0.52 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.05 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.77-1.90 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.95 (4H, m).

Description 87. 4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexanone (D87)

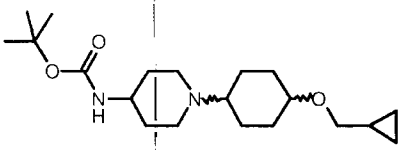


(D87)

A solution of 8-[(cyclopropylmethyl)oxy]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D86, 7.46g) in tetrahydrofuran (15ml) was treated with 5M HCl acid (40ml) and stirred for 3h. The resulting mixture was partially concentrated on the rotary evaporator, diluted with water and extracted with dichloromethane (2 x). The combined extract was washed with brine and dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a clear oil (6.09g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.22 (2H, m), 0.55 (2H, m), 0.88 (1H, m), 1.1 (1H, m) 1.90-2.00 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.74 (1H, m).

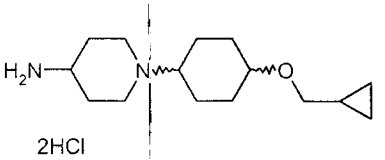
Description 88. cis/trans-1,1-Dimethylethyl (1-{4-[(cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)carbamate (D88)



(D88)

A stirred solution of 4-[(cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexanone (D87, 6.09g) in 1,2-dichloroethane (200ml) under argon was treated with 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (7.2g), sodium triacetoxyborohydride (9.8g), then the resulting mixture stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was diluted with dichloromethane then washed with Na_2CO_3 solution (x2), brine (x2), then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residual yellow oil was dissolved in boiling 60-80 petrol ether (~200ml) and allowed to stand at room temperature. The crystals which had formed were filtered off, washed with petrol and dried to give 3.71g of a mixture of trans and cis isomers of the title compound. Further crops were obtained from the mother liquors. $M^+ + H = 353$.

Description 89. cis/trans-1-{4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinamine dihydrochloride



2HCl

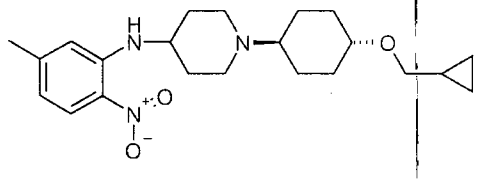
(D89)

cis/trans-1,1-dimethylethyl (1-{4-[(cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)carbamate (D88, 3.71g) was dissolved in methanol (15ml) and treated with a

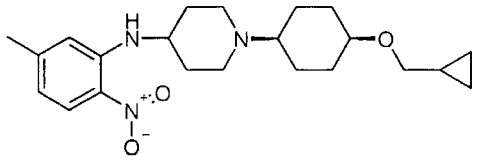
102

solution of ethanol saturated with hydrogen chloride (20ml) for 2 hours. The solvent was evaporated to give the title compound as a white solid (3.27g). $M^+ + H = 253$.

Description 90. 1-{*trans*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D90a) and 1-{*cis*-4-[(cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D90b)



(D90a)



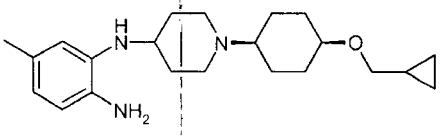
(D90b)

A solution of cis/trans-1-{4-[(cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinamine dihydrochloride (D89, 1.20g), diisopropylethylamine (3ml) and 3-fluoro-4-nitrotoluene (1.1g) in dry dimethylformamide (10 ml), was heated at 200°C for 20 minutes in a microwave reactor. The crude mixture was then cooled to room temperature and loaded onto a SCX cartridge. The cartridge was eluted with methanol followed by 2M methanolic ammonia. The methanolic ammonia fraction was evaporated to afford the crude product which was purified by chromatography (ethyl acetate/n-hexane) on a Biotage KP-NH™-silica column to yield, separately, the cis and trans isomers of the title compound.

Fast eluting isomer (D90a; trans isomer) was obtained as a orange solid (0.616g). MH^+ = 388.
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.2 (2H, m), 0.55 (2H, m), 1.05 (1H, m), 1.4 (2H , m), 1.55-1.70 (obs, m), 1.97 (2H, m), 2.1 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.5 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.52 (2H, m), 6.42 (1H, d), 6.62 (1H, s) 8.06 (1H, d), 8.2 (1H, d).

Slow eluting isomer (D90b; cis isomer) was obtained as a solid (0.417g). MH^+ = 388.
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.2 (2H, m), 0.5 (2H, m), 1.05 (1H, m), 1.3 (4H, m), 1.55-1.70 (obs, m), 1.9 (2H, m), 2.1 (4H, m), 2.35 (3H, m), 2.45 (2H, m), 3.2
(1H, m), 3.3 (2H, m), 3.56 (1H, m), 6.43 (1H, d), 6.61 (1H, s) 8.08 (1H, d), 8.2 (1H, d).

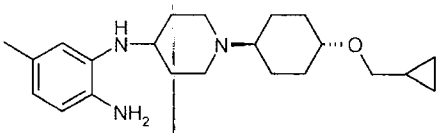
Description 91. N^2-(1-{*cis*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-4-methyl-1,2-benzenediamine (D91)



(D91)

1-{*cis*–4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D90b, 0.417g) in ethanol (30 ml), and an aqueous suspension of Raney Nickel (1 ml of a 50% suspension) was stirred at 40°C during the addition of hydrazine hydrate (1ml). The mixture was stirred at 40°C for 30 minutes, cooled and filtered. The filtrate was evaporated and azeotroped with dichloromethane to give the title compound as a white solid (380mg). $M^+ + H = 394$

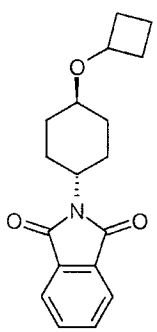
Description 92. N^2-(1-{*trans*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-4-methyl-1,2-benzenediamine (D92)



(D92)

1-{*trans*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D90a, 0.613g) in ethanol (30 ml), methanol (40ml) and an aqueous suspension of Raney Nickel (1 ml of a 50% suspension) was stirred at 40°C during the addition of hydrazine hydrate (1ml). The mixture was stirred at 40°C for 30 minutes, cooled and filtered. The filtrate was evaporated to give the title compound as a white solid (579mg). $M^+ + H = 394$.

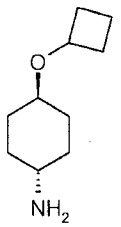
Description 93. trans N-(4-Cyclobutyloxycyclhexyl)phthalimide (D93)



(D93)

A solution of trans N-(4-tert-butyldimethylsilyloxycyclhexyl)phthalimide (D41, 1.8g, 5mmol) in acetonitrile (20ml) at room temperature was treated sequentially with triethylsilane (1.0ml, 6mmol), bismuth tribromide (240mg, 0.5mmol), and cyclobutanone (0.45ml, 6mmol). After 30min more the solution was partitioned aqueous sodium bicarbonate/ethyl acetate. Drying and evaporation of the organic layer gave the title compound crystallised from hexane, 820mg.

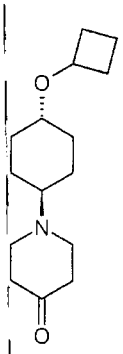
Description 94. trans 4-Cyclobutyloxycyclohexylamine (D94)



(D94)

A mixture of trans N-(4-cyclobutyloxycyclhexyl)phthalimide (D93, 820mg, 2.7mmol), hydrazine hydrate (0.5ml, 10.0mmol), and ethanol (5ml) was heated at at 80°C for 2h then cooled and filtered. The filtrate was evaporated and the resulting residue redissolved in diethyl ether, filtered and again evaporated to give the title compound, 180mg.

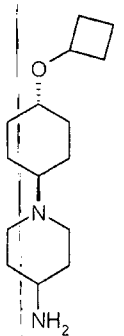
Description 95. trans 1-[4-(Cyclobutyloxy)-cyclohexyl]-4-piperidone (D95)



(D95)

A mixture of trans 4-cyclobutyloxycyclohexylamine (D94, 180mg, 1.1mmol), 1-ethyl-4-piperidone methiodide (D44, 540mg, 2.0mmol), potassium carbonate (15mg, 0.1mmol), water (5ml), and ethanol (10ml) was heated for 1h at 80°C, then cooled, partitioned aqueous sodium bicarbonate / dichloromethane, and purified by chromatography (20g silica, 0 to 10% methanol in dichloromethane containing 0.2M ammonia) to give the title compound, 150mg.

Description 96. trans 1-[4-(Cyclobutyloxy)-cyclohexyl]-4-piperidinamine (D96)

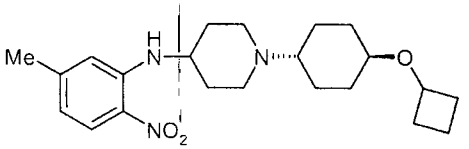


(D96)

105

A mixture of trans 1-[4-(cyclobutyloxy)-cyclohexyl]-4-piperidone (D95, 150mg, 0.6mmol), 2M ammonia in methanol (10ml, 20mmol), and 10% palladium on carbon paste (20mg) was hydrogenated at 50psi at room temperature overnight then filtered and evaporated to give the title compound, 130mg.

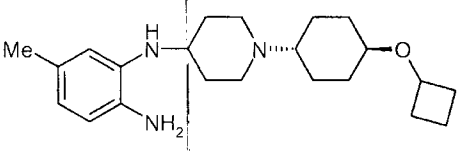
Description 97. trans *N*-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-(4-cyclobutyloxycyclohexyl)-4-piperidinamine (D97)



(D97)

A mixture of 3-fluoro-4-nitrotoluene (80mg), dimethylformamide (2.5ml), diisopropylethylamine (0.17ml), and trans 1-[4-(cyclobutyloxy)-cyclohexyl]-4-piperidinamine (D96, 130mg, 0.5mmol) was heated at 80°C overnight. The cooled reaction was diluted with ethyl acetate and washed three times with water then dried, evaporated and chromatographed (5g silica, 0 to 5% methanol in dichloromethane containing 0.2M ammonia) to give the title compound (60mg).

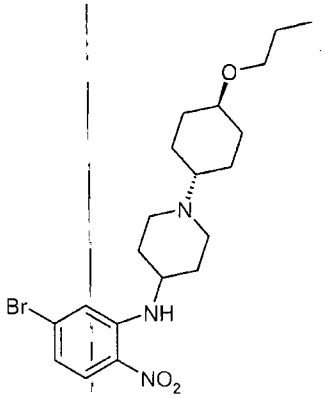
Description 98. trans 5-Methyl-*N*-[1-(4-cyclobutyloxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D98)



(D98)

A stirred suspension of trans *N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-1-(4-cyclbutyloxycyclohexyl)-4-piperidinamine (D97, 60mg, 0.16mmol) in ethanol (5ml) at 50°C was treated with Raney nickel (1.0ml of 10% aqueous suspension) followed by dropwise addition of hydrazine hydrate (0.08ml). The mixture was heated at the same temperature for 1h, then filtered through Kieselguhr and the filtrate evaporated and re-evaporated from toluene then diethyl ether to afford the title compound, 50mg.

Description 99. *N*-(5-Bromo-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D99)

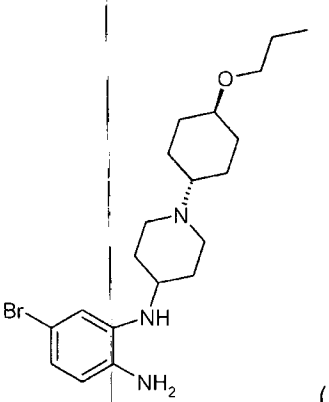


(D99)

A mixture of 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzene (300mg, 1.36mmol) and 1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D49, 422mg, 1.36mmol) in dimethylformamide (20ml) at room temperature was treated with diisopropylethylamine (0.8ml,3equivalents) then heated at 90°C for 5hrs under argon. The mixture was washed with water and sat. $NaHCO_3$ solution then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was loaded on an SCX cartridge and eluted first with dichloromethane and then with 2M NH_3/MeOH to remove the product, which was concentrated under vacuum to afford the title compound (610mg, 99%). MH+ = 441, 442.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.91 (3H, t), 1.18-1.40 (4H, m), 1.51-1.72 (assume 4H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.02-2.18 (4H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.40 (2H, t), 3.41-3.55 (1H, m), 6.73 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.13 (1H, d).

Description 100. 4-Bromo-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D100)



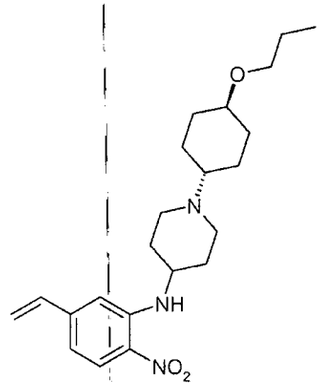
(D100)

A stirred solution of *N*-(5-bromo-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D99, 620mg, 1.41mmol) in ethanol (100ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (80mg) and dropwise addition of hydrazine hydrate

(1.1ml, 35.25mmol) and maintained for 3hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as a brown oil (574mg, 99%). MH+ = 411, 412.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.90 (3H, t), 1.20-1.40 (4H, m), 1.40-1.65 (4H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.01-2.15 (4H, m), 2.26-2.40 (3H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.05-3.45 (5H, m), 3.40 (2H, t), 6.57 (1H, m), 6.69-6.76 (2H, m).

Description 101. *N*-(5-Ethenyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D101)

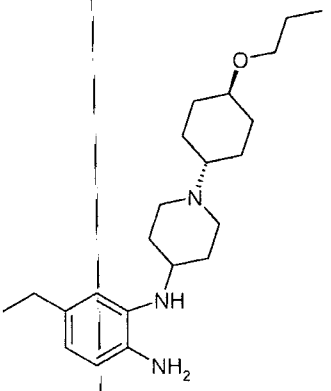


(D101)

A solution of *N*-(5-bromo-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D99, 340mg, 0.77mmol) and tributylvinyltin (0.28ml, 0.89mmol) in toluene (10ml) at room temperature under argon was treated with triphenylphosphine (51mg, 0.19mmol) and bis(dibenzylidene)acetone)palladium(0) (68mg, 0.12mmol) and heated at 120°C overnight. The mixture was allowed to cool, then filtered through Kieselguhr and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with 10% aqu. ammounium hydroxide solution, then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and eluted through an SCX cartridge, then collected by elution with 2M NH_3/MeOH and concentrated. The residue was chromatographed on a 25+M Biotage KP-NH™-silica column using 5-30% solvent to afford the title compound as a yellow solid (240mg, 80%). MH+ = 388.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.91 (3H, t), 1.20-1.38 (4H, m), 1.52-1.72 (assume 4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.10-3.21 (1H, m), 3.39 (2H, t), 3.52-3.63 (1H, t), 5.46 (1H, d), 5.87 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.71-6.76 (2H, m), 8.15 (1H, d), 8.22 (1H, d).

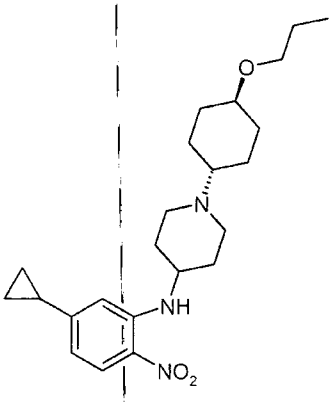
Description 102. 4-Ethyl-N^2-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D102)



(D102)

A mixture of *N*-(5-ethenyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D101, 240mg, 0.61mmol) and ammonium formate (382.7mg, 6.1mmol) in methanol (25ml) was stirred at room temperature under argon for 10mins, then treated with 10% Pd/C (136mg, 0.2equivalents) and stirred for 30mins. The mixture was filtered through Kieselguhr and concentrated to remove solvent. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with 2M NaOH solution, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave the title compound as a purple sticky oil (180mg, 82%). MH+ = 360.
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.91 (3H, t), 1.16-1.38 (7H, m), 1.42-1.62 (4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.01-2.12 (4H, m), 2.25-2.42 (3H, m), 2.53 (2H, q), 2.84-2.94 (2H, m), 2.95-3.40 (5H, m), 3.40 (2H, t), 6.47-6.61 (2H, m), 6.65 (1H, d).

Description 103. *N*-(5-Cyclopropyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D103)



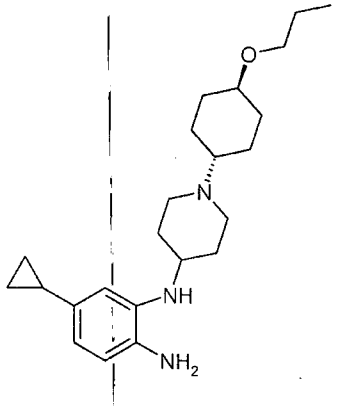
(D103)

A mixture of 4-cyclopropyl -2-fluoro-1-nitrobenzene (100mg, 0.55mmol) and 1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D49, 170mg, 1 equivalent) in dimethylformamide (10ml) was treated with diisopropylethylamine (0.28ml) then heated and stirred under argon at 80°C overnight. The solution was washed with water then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and eluted through an SCX

cartridge, firstly with dichloromethane and then with 2M NH_3/MeOH. The methanolic solution was concentrated under vacuum to leave a dark orange solid (140mg), which was purified by chromatography on a 40+M Biotage KP-NH™-silica column eluting with 5-30% EtOAc/hexane to afford the title compound as an orange solid (110mg, 50%). MH+ = 402.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.76-0.82 (2H, m), 0.90 (3H, t), 1.03-1.11 (2H, m), 1.19-1.40 (assume 4H, m), 1.52-1.72 (assume 4H, m), 1.82-1.98 (assume 3H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.18-2.39 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.40 (2H, t), 3.50-3.60 (1H, m), 6.19 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.21 (1H, d).

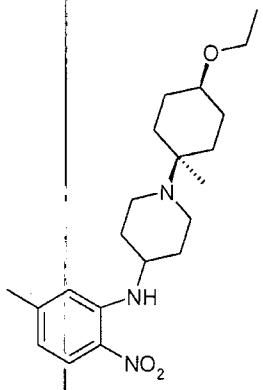
Description 104. 4-Cyclopropyl-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D104)



(D104)

A stirred solution of *N*-(5-cyclopropyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D103, 110mg, 0.27mmol) in ethanol (20ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (30mg) and dropwise addition of hydrazine hydrate (0.2ml, 6.75mmol) and maintained for 2hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as a green/yellow oil (70mg, 70%). MH+ = 372.

Description 105. 1-[*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D105)

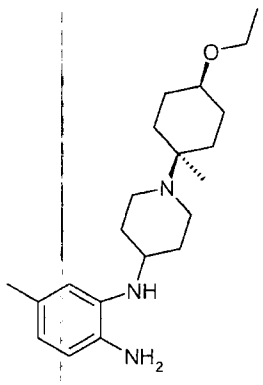


(D105)

A stirred solution of 1-[*cis*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine (D62, 140mg, 0.58mmol) in dimethylformamide (3ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (0.124ml, 0.70mmol) and 3-fluoro-4-nitrotoluene (124mg, 0.80mmol) and heated at 80°C for 18hrs. The mixture was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution and extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum and the residue chromatographed on silica gel (10g) eluting with 0-10% methanol/dichloromethane to afford the title compound as an yellow oil (170mg, 78%). MH^+ 376.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.85 (3H, s), 1.05-1.20 (2H, m), 1.21 (3H, t), 1.60-1.72 (6H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-2.90 (2H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.47-3.57 (3H, t + m), 6.41 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.19 (1H, d).

Description 106. N^2-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-1,2-benzenediamine (D106)



(D106)

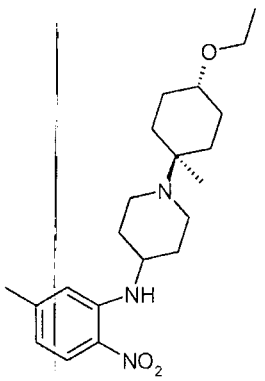
A stirred solution of 1-[*cis*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D105, 170mg, 0.45mmol) in ethanol (12ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (~20mg) followed by hydrazine hydrate (0.15ml, 4.8mmol) and maintained for 2 hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr to

111

remove catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to afford the title compound as a pale grey oil (150mg, 96%yield). MH^+ 346.

^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.85 (3H, s), 1.05-1.15 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.75 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.85-2.92 (2H, m), 3.00-3.35 (5H, m), 3.50 (2H, q), 6.44-6.50 (2H, m), 6.62 (1H, d).

Description 107. 1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D107)



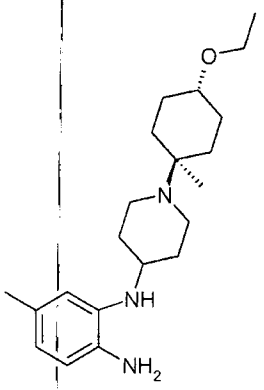
(D107)

A stirred solution of 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine (D58 free base, 200mg, 0.83mmol) in dimethylformamide (5ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (0.28ml, 1.6mmol) and 3-fluoro-4-nitrotoluene (170mg, 1.1mmol) and heated at 80°C for 18hrs. The mixture was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution and extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum and the residue chromatographed on silica gel (10g) eluting with 0-10% methanol/dichloromethane to afford the title compound as an yellow oil (180mg, 58%). MH^+ 376.

^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.93 (3H, s), 1.20 (3H, t), 1.40-1.70 (8H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.90-2,98 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45-3.58 (3H, q + m), 6.42 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.17 (1H, d).

Description 108. N^2-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-1,2-benzenediamine (D108)

112

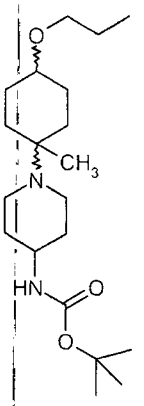


(D108)

A stirred solution of 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D107, 180mg, 0.48mmol) in ethanol (12ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (~20mg) followed by hydrazine hydrate (0.15ml, 4.8mmol) and maintained for 2 hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr to remove catalyst and the filtrate concentrated under vacuum to afford the title compound as a very pale yellow oil (160mg, 97%yield). MH^+ 346.

^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.92 (3H, s), 1.20 (3H, t), 1.38-1.57 (6H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.07 (2H, br d), 2.22-2.32 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.96 (2H, br d), 3.00-3.30 (4H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.48 (2H, q), 6.42-6.50 (2H, m), 6.62 (1H, d).

Description 109. *cis/trans* 1,1-Dimethylethyl {1-[1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D109)



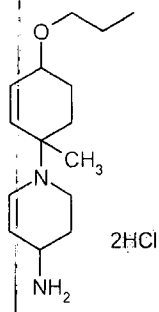
(D109)

A three-necked flask was equipped with a Dean-Stark trap and an argon-connected condenser. The flask was charged with 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (1.1 eq., 7 mmol, 1.4 g), 4-(propyloxy)cyclohexanone (D19, 1 eq., 6.4 mmol, 1 g), 1,2,3-triazole (1.2 eq., 7.7 mmol, 0.53 g) and 50 ml of dry toluene. The mixture was refluxed at 130°C for 6 hours under argon then cooled to room temperature and added to a solution of methylmagnesium bromide (3M in Et_2O) (4 eq., 25.6 mmol, 8.5 ml) at < 25°C over 20 minutes. Precipitation of a solid was observed: 50 ml extra of tetrahydrofuran were added

113

and the temperature was rigorously kept at 10°C by an ice bath. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was then cooled to 0°C and it was slowly quenched with an aqueous saturated solution of ammonium chloride. The mixture was subsequently brought to room temperature, diluted with EtOAc and the two phases were separated. The aqueous phase was the extracted with EtOAc (2x), the organics were combined, dried over sodium sulphate, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product that was subsequently purified by silica gel chromatography (MeOH-NH_3-DCM) to afford of the title compound as a yellow oil (0.66 g, 30%). $M^+ + H = 355$.

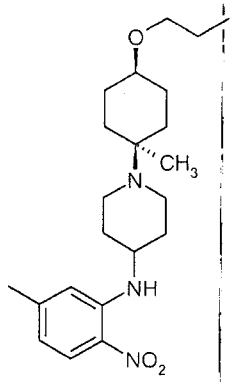
Description 110. *cis/trans* 1-[1-Methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D110)



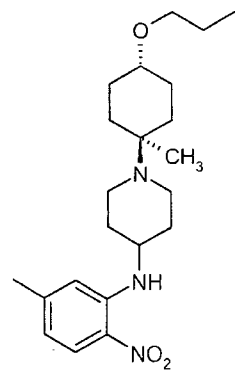
(D110)

cis/trans 1,1-dimethylethyl {1-[1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D109, 0.66g, 1.8 mmol) was dissolved in Et_2O (10 ml) and HCl (5 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) was added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The solvent was subsequently evaporated to afford the crude product (440 mg) which was directly used for the next step. $M^+ + H = 255$.

Description 111. *cis* and *trans* *N*-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-[1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (cis = D111a; trans = D111b)



D111a



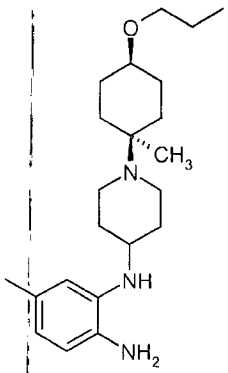
D111b

cis/trans 1-[1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D110, 1 eq., 440 mg, 1.3 mmol) was dissolved in dimethylformamide (4 ml) and Hunigh base (3 eq., 0.68 ml) followed by 2-fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene (1 eq., 200 mg) were added at room temperature and the mixture was stirred at 100°C overnight. The crude mixture was then cooled to room temperature and poured onto water/brine. The aqueous solution was extracted with EtOAc (3x) and organics were alternatively washed with water (1x) and brine (1x). The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product that was purified by chromatography and SCX cartridge to yield the two separate title compound isomers, (*cis*, 57 mg) and (*trans*, 49 mg). $M^+ + H = 390$.

cis isomer (D111a): ^{1}HNMR δ (DMSO, 500 MHz): 0.868 (6H, m), 1.392 (2H, m broad), 1.478 (8H, m), 1.739 (2H, m), 1.992 (2H, d), 2.294 (5H, m), 2.821 (2H, d), 3.300 (2H under water peak), 3.359 (1H, s broad), 3.646 (1H, s broad), 6.504 (1H, d), 6.932 (1H, s), 7.954 (1H, d), 8.023 (1H, d).

trans isomer (D111b): ^{1}HNMR δ (DMSO, 500 MHz): 0.849 (6H, m), 1.107 (2H, t), 1.499 (8H, m), 1.869 (2H, d), 1.993 (2H, d), 2.886 (5H, m), 2.790 (2H, d), 3.197 (1H, m), 3.315 (2H under the water peak), 3.652 (1H, m broad), 6.505 (1H, d), 6.936 (1H, s), 7.957 (1H, d), 8.040 (1H, d).

Description 112. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D112)



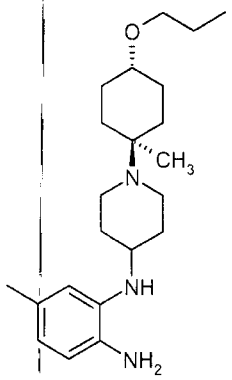
(D112)

N-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-[*cis*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D111a, 57 mg, 0.147mmol) was dissolved into EtOH (5 ml) and Raney-Ni (0.2 ml of a 50% aqueous suspension) was added at room temperature. The mixture was heated to 60°C and hydrazine hydrate (10 eq., 1.47 mmol, 0.046 ml) was added dropwise at 60°C. The reaction was stirred at 60°C for 4 hours. The mixture was cooled to room temperature and it was filtered through celite. The solvent was subsequently evaporated to afford the title compound (53 mg, complete conversion). $M^+ + H = 360$.

^{1}HNMR δ (DMSO, 400 MHz): 0.861 (6H, m), 1.413 (10H, m), 1.723 (2H, dd), 1.939 (2H, d), 2.100 (3H, s), 2.151 (2H, t), 2.881 (2H, d), 3.177 (1H, s broad), 3.306 (nH under the

water peak), 4.043 (1H, d), 4.253 (1H, s broad), 6.178 (1H, d), 6.263, (1H, s), 6.413 (1H, d).

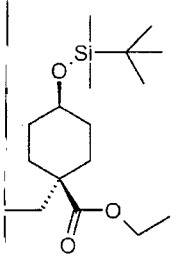
Description 113. (2-Amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D113)



(D113)

N-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D111b, 49mg, 0.126 mmol) was dissolved into EtOH (5 ml) and Raney-Ni (0.2 ml of a 50% aqueous suspension) was added at room temperature. The mixture was heated to 60°C and hydrazine hydrate (10 eq., 1.26mmol, 0.039ml) was added dropwise at 60°C. The reaction was stirred at 60°C for 4 hours. The mixture was cooled to room temperature and it was filtered through celite. The solvent was subsequently evaporated to afford the title compound (45 mg, complete conversion). $M^+ + H = 360$.
^{1}HNMR δ (DMSO, 400 MHz): 0.841 (6H, m), 1.086 (2H, t), 1.335 (2H, q), 1.481 (6H, m), 1.871 (2H, d), 1.942 (2H, d), 2.121 (5H, m), 2.855 (2H, d), 3.186 (2H, m broad), 3.326 (2H under water peak), 4.074 (1H, d), 4.258 (1H, s broad), 6.177 (1H, d), 6.268 (1H, s), 6.412 (1H, d).

Description 114. *cis*-Ethyl 1-ethyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate (D114)



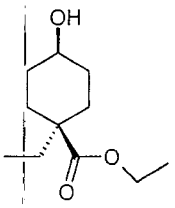
(D114)

To a solution of diisopropylamine (5.7ml, 40mmol) in THF (150ml) at 0°C was added n-butyllithium (16ml of 2.5M in hexane, 40mmol). After 10min more at 0°C, it was cooled to -70°C and ethyl 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclohexanecarboxylate (D50, 8.6g) in

116

tetrahydrofuran (30ml) was added. After 1h at -70°C iodoethane (7.2ml) was added and the solution was allowed to warm to room temperature. After 2h at room temperature it was partitioned between aqueous ammonium chloride / ethyl acetate and the organic layer dried, evaporated, and purified by chromatography (50g silica, 0 to 10% ethyl acetate in hexane) to give the title compound, 6.2g.

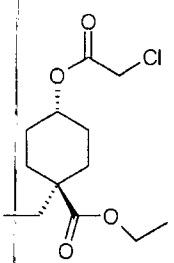
Description 115. *cis*-Ethyl 1-ethyl-4-hydroxycyclohexanecarboxylate (D115)



(D115)

A mixture of *cis*-ethyl 1-ethyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate (D114, 6.2g, 20mmol) and tetrabutylammonium fluoride (25ml of 1M in tetrahydrofuran, 25mmol) was stirred for 18h at room temperature, then partitioned between aqueous citric acid / diethyl ether and the organic layer dried, evaporated, and purified by chromatography (20g silica, 0 to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound, 4.0g.

Description 116. *trans*-Ethyl 1-ethyl-4-(chloroacetoxy)cyclohexanecarboxylate (D116)

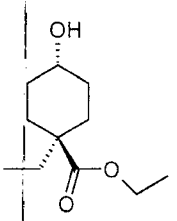


(D116)

To a mixture of *cis*-ethyl 1-ethyl-4-hydroxycyclohexanecarboxylate (D115, 4.0g, 20mmol), triphenylphosphine (6.5g, 25mmol), chloroacetic acid (2.4g, 25mmol), and THF (100ml) at 0°C was added diisopropyl azodicarboxylate (5.0ml, 25mmol) dropwise. After a further 76h at room temperature the solution was evaporated and purified by chromatography (50g silica, 10 to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound, 3.0g.

Description 117. *trans*-Ethyl 1-ethyl-4-hydroxycyclohexanecarboxylate (D117)

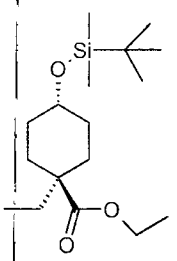
177



(D117)

A mixture of *trans*-ethyl 1-ethyl-4-(chloroacetoxy)-cyclohexanecarboxylate (D116, 3.0g, 12mmol) and potassium carbonate (1.7g, 12mmol) in methanol (50ml) was stirred 1h at room temperature then partitioned aqueous ammonium chloride / ethyl acetate and the organic layer dried, evaporated, and purified by chromatography (20g silica, 0 to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound, 1.5g.

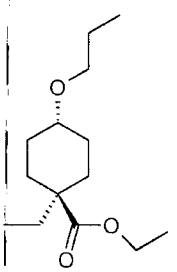
Description 118. *trans*-Ethyl 1-ethyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate (D118)



(D118)

A mixture of *trans*-ethyl 1-ethyl-4-hydroxycyclohexanecarboxylate (D117, 1.5g, 7.5mmol), tert-butyldimethylsilyl chloride (1.2g, 8.0mmol), imidazole (1.1g, 16.0mmol), and dimethylformamide (10ml) was stirred overnight at room temperature then partitioned water / ethyl acetate and the organic layer dried, evaporated, and purified by chromatography (20g silica, 0 to 10% ethyl acetate in hexane) to give the title compound, 1.8g.

Description 119. *trans*-Ethyl 1-ethyl-4-propoxycyclohexanecarboxylate (D119)



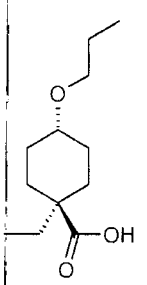
(D119)

To a mixture of *trans*-ethyl 1-ethyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-cyclohexanecarboxylate (D118, 1.8g, 6.0mmol), triethylsilane (1.3ml, 8.0mmol), bismuth tribromide (0.3g,

118

0.6mmol), and acetonitrile (25ml) at 0°C was added propanal (0.6ml, 8.0mmol). The mixture was stirred 30min at room temperature then partitioned aqueous sodium bicarbonate / ethyl acetate and the organic layer dried and evaporated, giving the title compound as a 1:1 mixture with tert-butyldimethylsilyl triethyl siloxane, 2.7g.

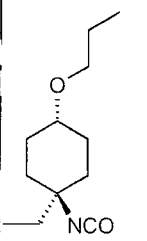
Description 120. *trans*-1-Ethyl-4-propoxycyclohexanecarboxylic acid (D120)



(D120)

A mixture of *trans*-ethyl 1-ethyl-4-propoxycyclohexanecarboxylate (D119, 2.7g, 5.5mmol), methanol (50ml), THF (50ml) and 12.5M aqueous sodium hydroxide (4.0ml, 50mmol) was stirred overnight at 50°C then concentrated under vacuo and partitioned water/ethyl acetate. The aqueous layer was acidified and extracted with diethyl ether which was dried and evaporated, giving the title compound, 450mg.

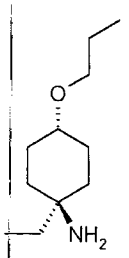
Description 121. *trans*-1-Ethyl-4-propoxycyclohexyl isocyanate (D121)



(D121)

A mixture of *trans*-1-ethyl-4-propoxycyclohexanecarboxylic acid (D120, 450mg, 2.1mmol), diphenylphosphoryl azide (0.4ml, 1.8mmol), triethylamine (0.27ml, 0.2mmol), and toluene (10ml) was heated for 30min at 100°C, then cooled, washed with water, and purified by chromatography (10g silica, 0 to 20% ethyl acetate in hexane) to give the title compound, 240mg.

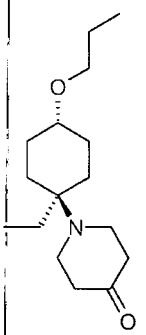
Description 122. *trans*-1-Ethyl-4-propoxycyclohexylamine (D122)



(D122)

A mixture of *trans*-1-ethyl-4-propoxycyclohexyl isocyanate (D121, 240mg, 1.1mmol), THF (4ml), and 5M aqueous hydrochloric acid (1ml, 5.0mmol) was stirred at room temperature for 2h then purified by ion exchange chromatography using SCX resin to give the title compound, 90mg.

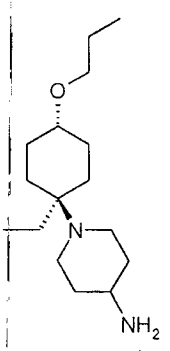
Description 123. *trans*-1-[4-(Propoxy)-1-ethylcyclohexyl]-4-piperidone (D123)



(D123)

A mixture of *trans*-1-ethyl-4-propoxycyclohexylamine (D122, 90mg, 0.5mmol), 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium iodide (D44, 210mg, 0.8mmol), potassium carbonate (10mg, 0.05mmol), water (2ml), and ethanol (4ml) was heated for 1h at 80°C, then cooled, partitioned water / dichloromethane, and purified by chromatography (10g silica, 0 to 10% methanol in dichloromethane containing 0.2M ammonia) to give the title compound, 30mg.

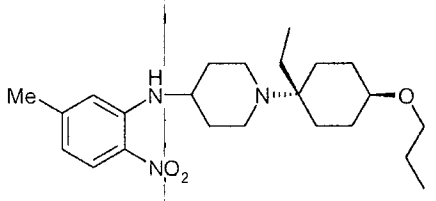
Description 124. *trans*-1-[4-(Propoxy)-1-ethylcyclohexyl]-4-piperidinamine (D124)



(D124)

A mixture of *trans*-1-[4-(propoxy)-1-ethylcyclohexyl]-4-piperidone (D123, 30mg, 0.11mmol), 2M ammonia in methanol (20ml, 40mmol), and 10% palladium on carbon paste (30mg) was hydrogenated at 50psi at room temperature overnight then filtered and evaporated to give the title compound, 30mg.

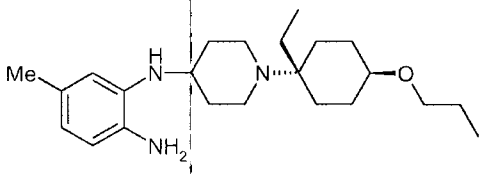
Description 125. *trans*-*N*-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-(1-ethyl-4-propoxycyclohexyl)-4-piperidinamine (D125)



(D125)

A stirred solution of 3-fluoro-4-nitrotoluene (30mg, 0.20mmol) in dimethylformamide (1ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (0.1ml, 0.60mmol) and *trans*-1-[4-(propoxy)-1-ethylcyclohexyl]-4-piperidinamine (D124, 30mg, 0.11mmol) and heated at 80°C for 18h. The cooled reaction was diluted with ethyl acetate and washed three times with water then dried, evaporated and chromatographed (5g silica, 0-5% methanol in dichloromethane containing 0.2M ammonia) to give the title compound (40mg).

Description 126. *trans*-5-Methyl-*N*-[1-(1-ethyl-4-propoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D126)

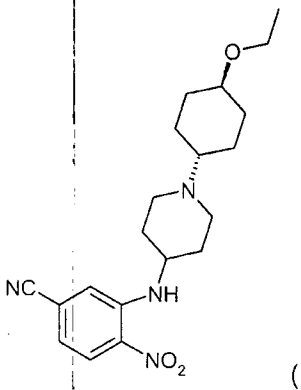


(D126)

A stirred suspension of *trans*-*N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-1-(1-ethyl-4-propoxycyclohexyl)-4-piperidinamine (D125, 40mg, 0.10mmol) in ethanol (5ml) at 50°C was treated with Raney nickel (0.5ml of 10% aqueous suspension) followed by hydrazine hydrate (0.1ml, 2.0mmol). The mixture was heated at the same temperature for 1h, then filtered through Celite and the filtrate evaporated and re-evaporated from toluene then diethyl ether to afford the title compound, 40mg.

Description 127. 3-({1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)-4-nitrobenzonitrile (D127)

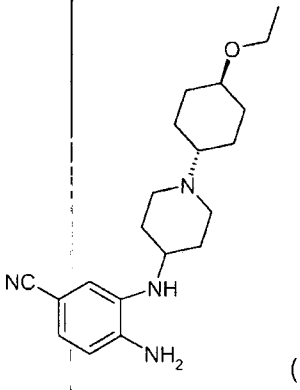
121



(D127)

A stirred solution of 3-fluoro-4-nitrobenzonitrile (133mg, 0.80mmol) in dimethylformamide (4ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (0.46ml, 2.6mmol) followed by 1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D12, 225mg, 0.75mmol) and heated at 70°C for 6hrs. The solution was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2x15ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum and the residual solid chromatographed on silica gel (5g) eluting with 0-10% methanol/dichloromethane to give an orange solid, which was recrystallised from MeOH (8ml) to afford the title compound as an orange solid (175mg, 63%). MH^+ 373.
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1-18-1.40 (4H, m), 1.21 (3H, t), 1.60-1.72 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.32-2.50 (3H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.42-3.58 (3H, q + m), 6.84 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.25 (1H, d).

Description 128. 4-Amino-3-({1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (D128)



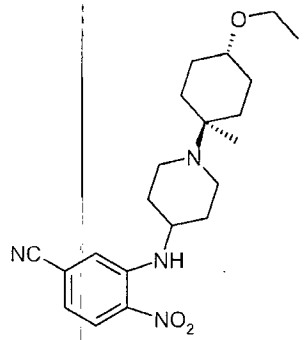
(D128)

A stirred suspension of 3-({1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)-4-nitrobenzonitrile (D127, 145mg, 0.39mmol) in ethanol (8ml) and water (2ml) at room temperature under argon was treated with iron powder (220mg), then conc. HCl acid (0.2ml) and maintained for 1.5hrs. The mixture was concentrated under vacuum and the

residue treated with $NaHCO_3$ solution (15ml) and EtOAc (20ml), then shaken well and filtered through Kieselguhr. The EtOAc layer was isolated, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a green/grey solid (120mg, 90%). MH^+ 343.

^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.15-1.40 (7H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 1.80-1.98 (assume 2H, m), 2.00-2.20 (assume 4H, m), 2.28-2.50 (assume 3H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.00-3.30 (3H, m), 3.51 (2H, q), 3.78 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.99 (1H, dd).

Description 129. 3-({1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)-4-nitrobenzonitrile (D129)

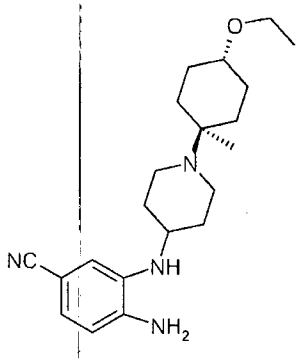


(D129)

A solution of 3-fluoro-4-nitrobenzonitrile (111mg, 0.67mmol) and 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D58, 200mg, 0.61mmol) in dimethylformamide (3ml) under argon was treated with diisopropylethylamine (0.3ml, 1.38 mmol) and the reaction mixture heated at 110°C for 20mins in a microwave reactor. The resulting mixture was then concentrated under vacuum, the residue treated using aqueous $NaHCO_3$ solution (30ml) and then extracted using ethyl acetate (2x40ml). The combined extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated under vacuum to give crude material as an orange residue. The residue was then chromatographed on silica eluting 0-10% methanol/dichloromethane to yield the title compound (200mg, 80%) as an orange oil. $M^+ + H = 387$

Description 130. 4-Amino-3-({1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (D130)

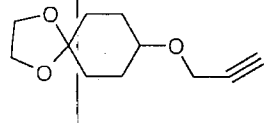
123



(D130)

A stirred solution of 3-({1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)-4-nitrobenzonitrile (110mg, 0.285mmol) in ethanol/Water (10ml/2ml) at room temperature under argon was treated with iron powder (250mg), followed by conc. HCl (0.3ml) and the reaction mixture maintained for 30mins. The homogeneous mixture was then concentrated under vacuum, the resultant residue treated with aqueous $NaHCO_3$ solution (50ml) and ethyl acetate (50ml). The biphasic mixture was then well shaken before filtration through Kieselguhr, the organic phase was then separated, dried ($MgSO_4$) and volatiles removed by evaporation under vacuum to afford crude product (90mg, 58% by NMR). $M^+ + H = 357$.

Description 131. 8-(2-Propyn-1-yloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D131)

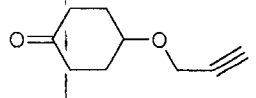


(D131)

A stirred solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 5.0g), propargyl bromide (4.6g) in N-methylpyrrolidinone (25ml) at ice bath temperature under argon and was treated portionwise with sodium hydride (2.6g of 60% oil dispersion), then the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was treated with water was added and the mixture extracted with a hexane – ethyl acetate – ether mixture. The organic extract as washed with sodium bicarbonate, then dried (Na_2SO_4) and solvent removed and the residue was chromatographed on silica gel eluted with hexane/ethyl acetate 10-30% to give the title compound as oil (3.11g)

^{1}HNMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.55 (2H, m), 1.7-1.9 (6H, m), 2.41 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.92 (4H, m), 4.17 (2H, m).

Description 132. 4-(2-Propyn-1-yloxy)cyclohexanone (D132)



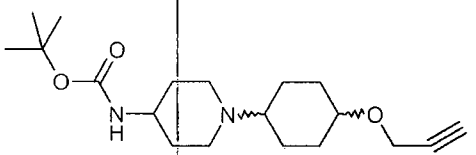
(D132)

124

A solution of 8-(2-propyn-1-yloxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D131, 3.1g) in tetrahydrofuran (5ml) was treated with 5M HCl acid (20ml) and stirred for 2h. The resulting mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane (2 x). The combined extract was washed with brine and dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford the title compound as oil (2.37g).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 2.00 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.3 (2H, m), 2.46 (1H, m) 2.6 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.25 (2H, s).

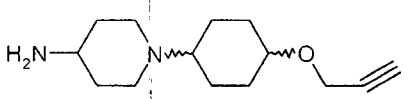
Description 133. cis/trans-1,1-Dimethylethyl {1-[4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D133)



(D133)

A stirred solution of 4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexanone (D132, 1g) in 1,2-dichloroethane (50ml) under argon was treated with 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (1.4g), sodium triacetoxyborohydride (2.0g), then the resulting mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane then washed with Na_2CO_3 solution, brine, then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The crude product which was purified by chromatography (ethyl acetate/n-hexane) on a Biotage KP-NH™-silica column to yield, as a mixture of cis and trans isomers (1.1g). MH^+ = 337

Description 134. cis/trans-1-[4-(2-Propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine di-hydrochloride (D134)

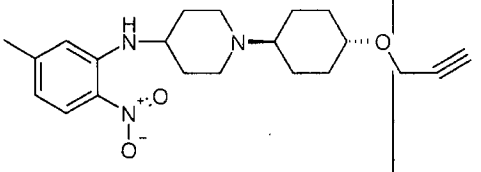


(D134)

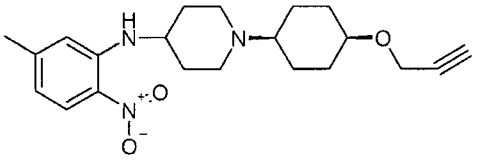
cis/trans-1,1-Dimethylethyl{1-[4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}carbamate (D133, 1.1g) was stirred in a solution of ethanol saturated with hydrogen chloride (25ml) for 2 hours. The solvent was evaporated to give the title compound as a white solid (1.27g). $M^+ + H$ = 253.

Description 135. *N*-(5-Methyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D135a) and *N*-(5-methyl-2-nitrophenyl)-1-[*cis*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D135b)

125



(D135a)



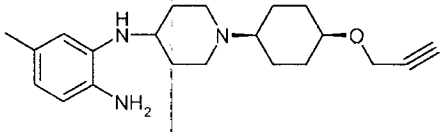
(D135b)

A solution of cis/trans-1-[4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D134, 0.20g) diisopropylethylamine (1ml) and 3-fluoro-4-nitrotoluene (0.2g) in dry dimethylformamide (3 ml), was heated at 200°C for 20 minutes in a microwave reactor. The crude mixture was then cooled to room temperature, the solvent was evaporated and the residue was loaded onto a SCX cartridge. The cartridge was eluted with methanol followed by 2M methanolic ammonia. The methanolic ammonia fraction was evaporated to afford the crude product. The above was repeated multiple times. The separate cis and trans isomers of the title compound were obtained by repeated chromatography on a Biotage KP-NH™-silica using a ethyl acetate/n-hexane gradient.

Fast eluting isomer (cis isomer; D135b) was obtained as a yellow solid. MH^+ = 372.
^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.94 (2H, m), 1.05-1.25 (obs, m), 1.95-2.14 (4H , m), 1.55-1.70 (obs, m), 2.33 (3H, t), 2.35-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.22 (1H, m), 4.14 (2H, m), 3.52 (2H, m), 6.14 (1H, d), 6.61 (1H, s) 8.04 (1H, d), 8.19 (1H, d).

Slow eluting isomer (trans isomer; D135a) was obtained as a white solid. MH^+ = 372.
^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.2-1.4 (4H, m), 1.65 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.05-2.18 (4H, m), 2.33 (3H, t), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.42 (1H, m), 2.55 (1H, m), 4.19 (2H, m), 6.42 (1H, d), 6.61 (1H, s) 8.07 (1H, d), 8.2 (1H, d).

Description 136. 4-Methyl-*N*^{2}-{1-[*cis*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D136)

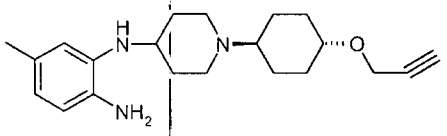


(D136)

A solution of *N*-(4-fluoro-5-methyl-2-nitrophenyl)-1-[*cis*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D135b, 0.18mg) in ethanol (7ml) was added over 10 min to a solution of tin (II) chloride (0.45g) in conc hydrochloric acid (5ml) stirred at 60°C. The mixture was heated at 60°C for 0.5hr then poured into a mixture of dilute sodium hydroxide solution and dichloromethane. The dichloromethane layer was separated, washed with brine and dried with sodium sulfate and the solvent was removed to give the title compound as a oil (0.2g). MH^+ = 342.

126

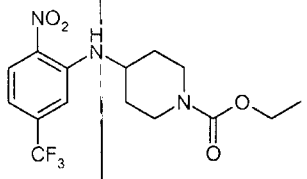
Description 137. 4-Methyl-N^2-{1-[*trans*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D137)



(D137)

A solution of *N*-(4-fluoro-5-methyl-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D135a, 0.269mg) in ethanol (15ml) was added over 5 min to a solution of tin (II) chloride (0.8g) in conc hydrochloric acid (8ml) stirred at 60°C. The mixture was heated at 60°C for 0.5hr then poured into a mixture of dilute sodium hydroxide solution and dichloromethane. The dichloromethane layer was separated, washed with brine and dried with sodium sulfate and the solvent was removed to give the title compound as a glass (0.28g). MH^+ = 342.

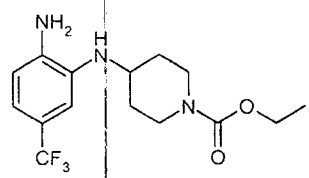
Description 138. Ethyl 4-{[2-nitro-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-1-piperidinecarboxylate (D138)



(D138)

Ethyl-4-amino-1-piperidine-carboxylate (16.0 g, 92 mmol) was added to a stirred suspension of 3-chloro-4-nitrobenzotrifluoride (19.0 g, 84 mmol), sodium carbonate (8.9 g, 84 mmol) and potassium iodide (0.14 g, 0.84 mmol) in dimethylformamide (200 mL). The mixture was heated to 90 °C, stirred for 15 hours and then allowed to cool. The reaction mixture was diluted with water (200ml) and ethyl acetate (200ml). The aqueous phase was separated and the organic phase was extracted with water (2 x 200ml). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica, eluting with ethyl acetate/hexane (1:5) to give the title compound (12.0 g, 40% yield) as an orange solid. (R_f: 0.4 (ethyl acetate/hexane 1:5))

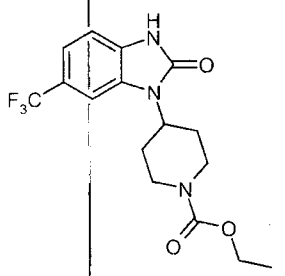
Description 139. Ethyl 4-{[2-amino-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-1-piperidinecarboxylate (D139)



(D139)

A suspension of ethyl 4-{[2-nitro-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-1-piperidinecarboxylate (D138, 18.0 g, 50 mmol) and 5% Pd/C (1.7 g) in methanol (400ml) in an autoclave (1000ml) was put under an atmosphere of hydrogen (~ 30 atm). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (15.9 g, 96% yield) as a brown solid that was used without further purification. (R_f: 0.3 (ethyl acetate/hexane 7:8))

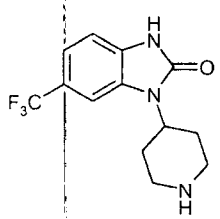
Description 140. Ethyl 4-[2-oxo-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D140).



(D140)

1,1´-Carbonyldiimidazole (9.9 g, 61 mmol) was added portionwise over 10 minutes to a stirred solution of ethyl 4-{[2-amino-5-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-1-piperidinecarboxylate (D139, 12.7 g, 38 mmol) in acetonitrile (200ml). The reaction mixture stirred at room temperature for 5 hours and then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with dichloromethane (200ml) and extracted with a 10% aqueous solution of citric acid (2 x 100ml). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to give the title compound (13.5 g, 99% yield) as a brown solid that was used without further purification. (R_f: 0.2 (ethyl acetate))

Description 141. 1-(4-Piperidinyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (D141).



(D141)

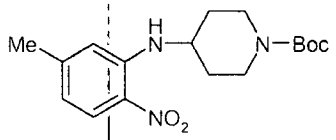
Iodotrimethylsilane (17ml, 120 mmol) was added to a stirred solution of ethyl 4-[2-oxo-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1-piperidinecarboxylate (D140, 13.5 g, 38 mmol) in chloroform (150ml) under argon. The reaction mixture was refluxed for 15 hours and then allowed to cool. Methanol (30ml) was added and the reaction mixture was

128

stirred for 30 minutes. The precipitate was collected by filtration and washed with chloroform (2 x 20ml). The solid was dissolved in water (150ml) and the solution basified to pH 13 with solid sodium hydroxide. After stirring for 30 minutes, 6 M HCl was added until pH 8.5 was reached and the resulting precipitate was collected by filtration. The solid was dried under vacuum at 40 °C for 15 hours to give the title compound (11.1 g, 97% yield) as a colourless solid (R_f: Baseline (ethyl acetate/methanol (19:1)).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.14 (1H, d), 4.55 (1H, m), 3.40 (2H, d), 3.05 (2H, t), 2.50 (2H, m), 1.88 (2H, m); m.p. >200 °C (decomp.).

Description 142. 1,1-Dimethylethyl 4-[(5-methyl-2-nitrophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D142)

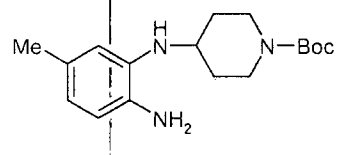


(D142)

A stirred solution of 3-fluoro-4-nitrotoluene (10g, 0.064mol) in dimethylformamide (40ml) at room temperature under argon was treated with diisopropylethylamine (14ml, 0.080mol) followed by 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (11.3g, 0.064mol) and then heated at 90°C for 18hrs. The mixture was concentrated under vacuum and the residue treated with 10% Na_2CO_3 solution (100ml) and extracted with dichloromethane (2 x 150ml). The combined extract was washed with water (150ml), dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was treated with Et_2O (200ml) and allowed to stand overnight. The crystals which had formed were filtered off, washed with Et_2O and dried to afford the title compound as an orange solid (16g, 74%).

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.45-1.65 (2H, m), 1.48 (9H, s), 2.00-2.10 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.92-4.12 (2H, br m), 6.46 (1H, dd), 6.63 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.15 (1H, d).

Description 143. 1,1-Dimethylethyl 4-[(2-amino-5-methylphenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D143)



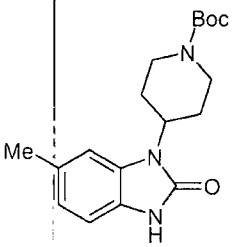
(D143)

A stirred suspension of 1,1-dimethylethyl 4-[(5-methyl-2-nitrophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D142, 16g, 0.050mol) in ethanol (350ml) was treated with 10% Pd/C (1.5g) and maintained under a hydrogen atmosphere at room temperature and pressure for 16hrs. The mixture was filtered through Kieselguhr to remove the catalyst

and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as a pale purple solid (13.5g, 93%).

^{1}H NMR δ (CDCl$_3$, 400MHz): 1.28-1.52 (2H, m), 1.48 (9H, s), 2.04 (2H, br d), 2.26 (3H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 3.20 (3H, br s), 3.35-3.46 (1H, m), 4.02 (2H, br s), 6.46-6.50 (2H, m), 6.64 (1H, d).

Description 144. 1,1-Dimethylethyl 4-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D144)

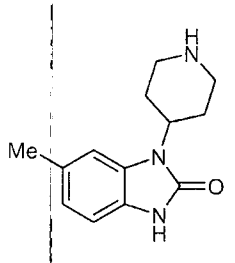


(D144)

A stirred solution of 1,1-dimethylethyl 4-[(2-amino-5-methylphenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (13.5g, 0.044mol) in acetonitrile (300ml) at room temperature under argon was treated over 10 minutes with a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (11.4g, 0.070mol) in acetonitrile (150ml), then heated at 40°C for 6hrs followed by 18hrs at room temperature. The solid which had formed was filtered off, washed with acetonitrile and dried to afford 4.6g of title compound as a pale purple solid. The filtrate was concentrated under vacuum and the residue dissolved in dichloromethane (300ml) and washed with water (3 x 200ml), then dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a brown oil. This was treated with 1:1 EtOAc/60-80 petrol (200ml) to cause crystallisation of more title compound (5.6g).

^{1}H NMR δ (CDCl$_3$, 400MHz): 1.52 (9H, s), 1.83 (2H, br d), 2.26-2.45 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.80-3.00 (2H, br m), 4.30 (2H, br s), 4.41-4.52 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.94 (1H, s), 6.98 (1H, d), 9.30 (1H, s).

Description 145. 6-Methyl-1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (D145)



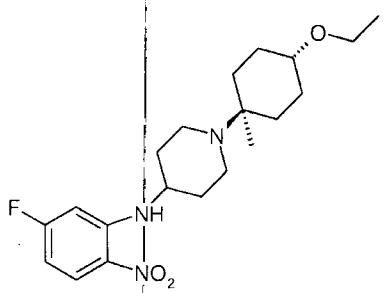
(D145)

A stirred solution of 1,1-dimethylethyl 4-(6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D144, 10.2g, 0.031mol) in a mixture of dichloromethane

(80ml) and MeOH (20ml) at room temperature under argon was treated with 4M HCl in dioxane (35ml, 0.14mol) and stirred at room temperature for 20hrs. The solid which had formed was filtered off, washed with Et_2O and dried to afford the HCl salt of the title compound as a pale grey solid (7.95g, 96%). Most of this material (7.80g) was treated with DCM (220ml) and 10% Na_2CO_3 solution (200ml), shaken well until solid had dissolved, then the DCM layer was separated, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a beige solid (6.80g).

^{1}H NMR (free base) δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.64 (1H, br s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.30 -2.45 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.75-2.86 (2H, m), 3.23-3.31 (2H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.11 (1H, s), 9.50 (1H, br s).

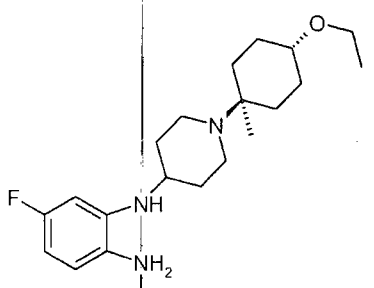
Description 146. 1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-*N*-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D146)



(D146)

A solution of 2,4-difluoro-1-nitrobenzene (0.115ml, 1.06mmol) and 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D58, 300mg, 0.962mmol) in N,N-dimethylformamide (5ml) under argon was treated with diisopropylethylamine (0.49ml, 2.88 mmol) and the reaction mixture heated at 110°C for 40mins in a microwave reactor. The resulting mixture was then concentrated under vacuum, the residue treated using dil. $NaHCO_3$ solution (30ml) and then extracted using ethyl acetate (2x50ml). The combined extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated under vacuum to give crude material as an orange residue. The residue was chromatographed on silica gel eluting 0-10% methanol/dichloromethane to yield the title compound (130mg, 27%) as a yellow residue. MH^+ = 380.

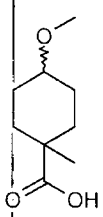
Description 147. (2-Amino-5-fluorophenyl){1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amine.



(D147)

A stirred solution of the 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-*N*-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-4-piperidinamine (D146, 130mg, 0.342mmol) in EtOH (10ml) at room temperature under argon was treated with Raney Nickel (25mg), followed by hydrazine hydrate (166µL, 3.42mmol). The reaction mixture left to stir for 2h when the initial yellow colour had been lost. The catalyst was removed by filtration through Kieselguhr and the filtrate concentrated under vacuum to leave the title compound as an off-white residue (97mg, 81%). MH^+ = 350.

Description 148. *cis/trans*-1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D148)



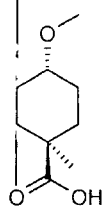
(D148)

A stirred solution of diisopropylamine (16.1ml, 115 mmol, 2.1 eq.) in tetrahydrofuran (200ml) at 0°C under argon was treated with 2.5M n-butyllithium in hexane (1.05 eq., 110 mmol, 44ml) and it was then stirred at the same temperature for 10 minutes. The mixture was then treated with a solution of 4-(methyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (1 eq., 55 mmol, 8.7g) in 50 ml of dry tetrahydrofuran. The resulting yellow solution was heated at 50°C for 2 hrs, then cooled to 0°C and treated with iodomethane (3 eq., 12 ml). The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 2 hrs. The mixture was partitioned between citric acid (10% aqueous solution) and Et_2O, the two phases were separated and the aqueous was extracted with Et_2O (2x). Organics were combined, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under vacuum to leave a yellow solid (9.8g) a mixture of *cis:trans* isomers.

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz): 1.078-2.018 (11 H, *cis/trans* isomers), 3.074 (1H, m single isomer), 3.193 (3H, s single isomer), 3.213 (3H, s single isomer), 3.606 (1H, s broad, single isomer), >12.5 (1H, s broad, *cis/trans* isomers).

Description 149. *trans*-1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D149)

132

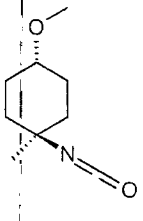


(D149)

cis/trans-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D148, 41.3 mmol, 7.7 g) was dissolved in thionyl chloride (15.3 eq., 631 mmol, 46 ml). The mixture was refluxed at 90°C for 4 hours. The solvent was evaporated and the crude product treated with toluene and concentrated in vacuo. The residual brown oil was treated with 5% Na_2CO_3 solution (400 ml) and tetrahydrofuran (40 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The aqueous solution was washed with Et_2O (2x) and the aqueous phase was acidified with 2M HCl acid and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the titled compound, 2.8 g, 40%.

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz): 1.085 (3H, s), 1.419 (2H, m), 1.485 (4H, m), 1.701 (2H, m), 3.225 (4H, m), 3.342 (1H, s).

Description 150. *trans*-1-Isocyanato-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexane (D150)

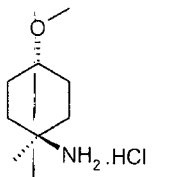


(D150)

To a solution of *trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexanecarboxylic acid (D149, 15.0 mmol, 2.8 g) in dry toluene (70 ml), Et_3N (1.3 eq., 19.6 mmol, 2.7 ml), and diphenylphosphoryl azide (1.0 eq., 15.0 mmol, 3.2 ml) were added at room temperature. The mixture was refluxed at 80°C for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature and poured onto 1M NaOH (70 ml); the aqueous solution was extracted with EtOAc (2x). The organics were combined dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude compound. The crude product was then purified by chromatography (EtOAc-nhex) on silica column to afford the title compound, 1.33 g, 48%.

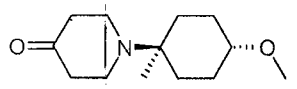
^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz): 1.327 (3H, s), 1.61 (8H, m), 3.197 (3H, s) 3.355 (1H, m).

Description 151. *trans*-1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexanamine monohydrochloride (D151)


(D151)

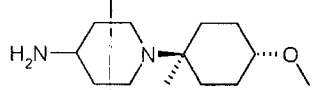
To a solution of *trans*-1-isocyanato-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexane (D150, 7.27 mmol, 1.33 g) in THF (30 ml), concentrated HCl (6 ml) was added at room temperature. The mixture was stirred for 4 hours at room temperature and concentrated HCl (a few drops) was added. The reaction was left overnight and the solvent evaporated to afford the title compound, 0.9 g, 69%.
^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz): 1.260 (3H, s), 1.39 (2H, m), 1.632 (4H, m), 1.87 (2H, m), 3.157 (1H, m), 3.217 (3H, s).

Description 152. 1-[*trans*-1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinone (D152)


(D152)

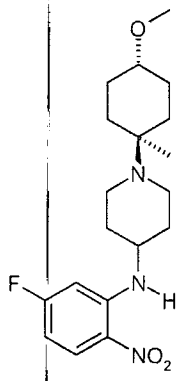
Trans-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexanamine monohydrochloride (D151, 7.69 mmol, 1.1 g), 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium iodide (D49, 1.7 eq., 13.1 mmol), 3.5 g, K_2CO_3 (1.5 eq., 11.5 mmol, 1.5 g), water (40 ml) and ethanol (80 ml) were refluxed at 80°C until the starting material was not observed on TLC. The mixture was partitioned between $NaHCO_3$ and dichloromethane. Some product was lost due to mechanical spillage. The work up was repeated. The crude product was then purified by chromatography (MeOH-NH_3-dichloromethane) on silica column to afford the title compound, 650 mg, 35 %.
^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz) 0.85 (3H, s), 1.50 (8H, m)1.762 (2H, t), 2.301 (4H, t), 2.725 (4H, t), 3.207 (3H, s), 3.274 (1H, m).

Description 153. 1-[*trans*-1-Methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D153)


(D153)

To a solution of 1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinone (D152, 2.67 mmol, 650 mg) in 2M NH_3 in methanol (15.0 eq., 40.0 mmol, 20 ml), 10% Pd/C paste (65 mg) was added. The mixture hydrogenated at 50psi for 24 hours at room temperature. The mixture filtered through kieselguhr and washed with ethanol (100 ml). The solvent was evaporated to afford the crude product. The reaction was repeated on the crude product and left for 24 hours. The mixture was filtered through celite and washed with ethanol and the solvent was evaporated to afford the titled compound, 390 mg, 68%, M^+ + H = 227.

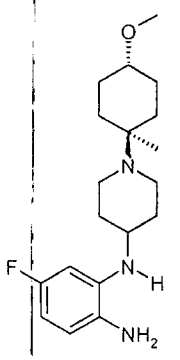
Description 154. *N*-(5-Fluoro-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D154)



(D154)

Diisopropylethylamine (0.55mL, 3.23mmol) and 2,4-difluoro-1-nitrobenzene (123µL, 1.12mmol) were added to a solution of 1-[*trans*-4-(methyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D153, 306mg, 1.02mmol) in N,N-dimethylformamide (5ml) under argon. The reaction was heated at 100°C in a microwave reactor for 30min and then for a further 30min. The mixture was poured on to sat. $NaHCO_3$ (50mL) and extracted with EtOAc (3x). The combined organics were washed sequentially with brine, H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated via rotary evaporation. The crude residue was purified by SCX (5g) and then chromatographed (silica, CH_2Cl_2-0.5% NH_3 /9.5% MeOH /90% CH_2Cl_2) to give a yellow oil. The yellow oil was then chromatographed (amine doped silica, hexane-EtOAc) to yield the title compound (204mg, 55%) as a yellow oil. MH^+ 366

Description 155. (2-Amino-5-fluorophenyl){1-[*trans*-4-(methyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D155)



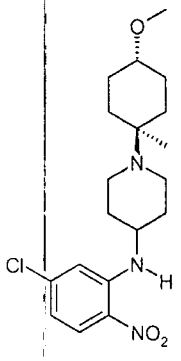
(D155)

Raney Nickel (0.25mL, 10% sol. in H_2O) was added to a vigorously stirred solution of *N*-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D154, 245mg, 0.67mmol) in EtOH (10mL) under argon. Hydrazine hydrate (220µL,

135

7.06mmol) was added dropwise followed by a second portion of Raney Nickel (0.25mL, 10% sol. in H_2O). The reaction was stirred for 1h and then filtered through Kieselguhr using EtOH. The solvent was removed via rotary evaporation to give the title compound (205mg, 91%) as a brown oil which solidified on standing to a brown solid. MH^+ 336.

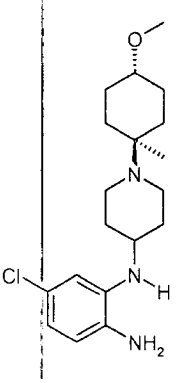
Description D156. *N*-(5-Chloro-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D156)



(D156)

Diisopropylethylamine (0.53mL, 3.12mmol) and 6-chloro-2-fluoro-1-nitrobenzene (197mg, 1.12mmol) were added to a solution of 1-[*trans*-4-(methyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D153, 318mg, 1.06mmol) in N,N-dimethylformamide (5ml) at r.t. under argon. The reaction was heated at 110°C in a microwave reactor for 30min and then for a further 30min after the addition of a second portion of 6-chloro-2-fluoro-1-nitrobenzene (81mg, 0.46mmol). The reaction was poured on to sat. $NaHCO_3$ (50mL) and extracted with EtOAc (3x). The combined organics were washed sequentially with brine, H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated via rotary evaporation. The crude residue was purified by SCX (5g) and then chromatographed (silica, CH_2Cl_2-0.5% NH_3 /9.5% MeOH /90% CH_2Cl_2) to yield the title compound (323mg, 85%) as a yellow oil. $M(Cl\text{-}35)^+$ 382, $M(Cl\text{-}37)H^+$ 384.

Description D157. (2-Amino-5-chlorophenyl){1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D157)

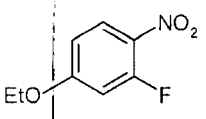


(D157)

136

N-(5-Chloro-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D156, 323mg, 0.85mmol) was stirred vigorously in EtOH (10mL) at r.t. under argon. Raney Nickel (0.25mL, 10% sol. in H_2O) was added, followed by the hydrazine hydrate (260µL, 8.35mmol). A second portion of Raney Nickel (0.25mL, 10% sol. in H_2O) was added and the reaction was stirred vigorously for 30min. The mixture was filtered through Kieselguhr using EtOH and concentrated by rotary evaporation to give the title compound (305mg) as a golden-brown solid.
$M(Cl\text{-}35)^+$ 352, $M(Cl\text{-}37)H^+$ 354

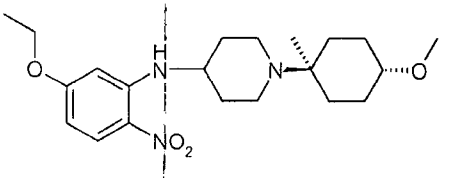
Description 158. 2-Fluoro-4-ethoxy-1-nitrobenzene (D158)



(D158)

A solution of 3-fluoro-4-nitrophenol (3g), iodoethane (3ml) and potassium carbonate (5.5g) in butan-2-one (100ml) was heated at 85°C for 2.5 hours. The mixture was cooled, filtered and the filtrate was evaporated. Trituration with hexane gave the title compound as an off white solid (3g).

Description 159. *N*-[5-(Ethyloxy)-2-nitrophenyl]-1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D159)

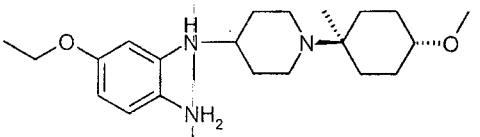


(D159)

A microwave vessel was charged with 2-fluoro-4-ethoxy-1-nitrobenzene (D158, 0.3g), 1-[*trans*-1-methyl-4-(methoxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (diHCl salt of D153, 0.3g), dimethylformamide (4ml) and diisopropylethylamine (1.0ml) and heated at 200°C for 20 minutes in a microwave reactor. The cooled reaction was evaporated, dissolved in methanol and loaded onto a SCX cartridge which was eluted with methanol then 2M methanolic ammonia. The methanolic ammonia fraction was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel eluted with 0-5% dichloromethane – methanolic ammonia to give the title compound as a yellow glass (0.358g). MH^+ = 392.

Description 160. 4-(Ethyloxy)-N^2-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D160)

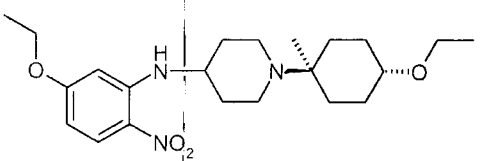
137



(D160)

A solution of *N*-[5-(ethyloxy)-2-nitrophenyl]-1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy) cyclohexyl]-4-piperidinamine (D159, 0.35g) in ethanol (50ml), Raney-nickel (~2ml) and hydrazine hydrate (2ml) was stirred at 40°C for 30 minutes, then cooled, filtered and the filtrate was evaporated and azeotroped with ethanol to give the title compound as a glass (0.26g). MH^+ = 362.

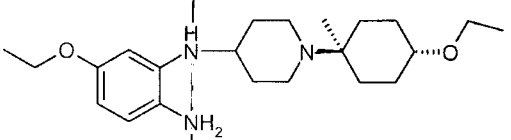
Description 161. *N*-[5-(Ethyloxy)-2-nitrophenyl]-1-[*trans*-1-methyl-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinamine (D161)



(D161)

A microwave vessel was charged with 2-fluoro-4-ethoxy-1-nitrobenzene (D158, 0.3g), 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D58, 0.312g), dimethylformamide (4ml) and diisopropylethylamine (1.0ml) and heated at 200°C for 20 minutes in a microwave reactor. The cooled reaction was evaporated, dissolved in methanol and loaded onto a SCX cartridge, which was eluted with methanol then 2M methanolic ammonia. The methanolic ammonia fraction was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel eluted with 0-5% dichloromethane – methanolic ammonia to give the title compound as a yellow glass (0.123g). MH^+ = 406.

Description 162. 4-(Ethyloxy)-N^2-{1-[*trans*-1-methyl-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D162)

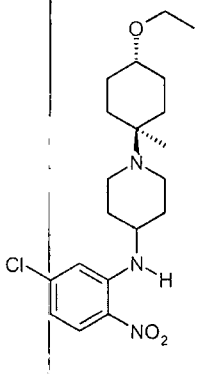


(D162)

A solution of *N*-[5-(ethyloxy)-2-nitrophenyl]-1-[*trans*-1-methyl-4-(ethyloxy) cyclohexyl]-4-piperidinamine (D161, 0.123g) in ethanol (30ml), Raney-nickel (~1ml) and hydrazine hydrate (1ml) was stirred at 40°C for 30 minutes then cooled, filtered and the filtrate was evaporated and azeotroped with ethanol to give the title compound as a glass (0.092g). MH^+ = 376.

138

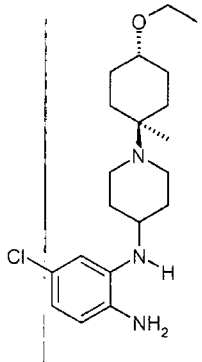
Description 163. *N*-(5-Chloro-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine (D163)



(D163)

Diisopropylethylamine (0.52mL, 3.06mmol) and 4-chloro-2-fluoro-1-nitrobenzene (364mg, 2.07mmol) were added to a solution of 1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine dihydrochloride (D58; 318mg, 1.02mmol) in N,N-dimethylformamide (5ml) at r.t. under argon. The reaction was heated at 110°C in a microwave reactor for 30min and then the mixture was poured on to sat. $NaHCO_3$ (50mL) and extracted with EtOAc (3x). The combined organics were washed sequentially with brine, H_2O and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated via rotary evaporation. The crude residue was purified by SCX (5g) and then chromatographed (silica, CH_2Cl_2-0.5% NH_3 /9.5% MeOH /90% CH_2Cl_2) to yield the title compound (153mg, 38%) as a yellow oil. M(Cl-35)$^+$ 396, M(Cl-37)H$^+$ 398.

Description 164. (2-Amino-5-chlorophenyl){1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D164)

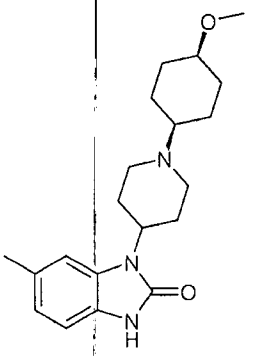


(D164)

N-(5-Chloro-2-nitrophenyl)-1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinamine (D163, 153mg, 0.40mmol) was stirred vigorously in EtOH (10mL) under argon. Raney Nickel (0.25mL, 10% sol. in H_2O) was added, followed by the hydrazine hydrate (130µL, 4.17mmol). A second portion of Raney Nickel (0.25mL, 10% sol. in H_2O) was added and the reaction was stirred vigorously for 30min. The mixture was filtered through Kieselguhr

using EtOH and concentrated by rotary evaporation to give the title compound (139mg, 95%) as a yellow oil. M(Cl-35)$^+$ 366, M(Cl-37)H$^+$ 368.

Example 1. 6-Methyl-1-[1-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E1)

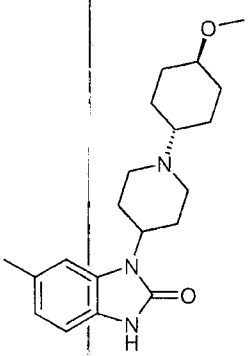


(E1)

A solution of cis 5-methyl-*N*-[1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D7, 320mg; 0.9mmol) in dichloromethane (20ml) at 0°C was treated with triphosgene (110mg, 0.4eq) then diisopropylethylamine (0.23ml, 1.5eq), and then maintained at 0°C for 1h. The mixture was washed with water at pH9. Drying, evaporation, and chromatography (20g silica, 0-10% methanol in dichloromethane) gave 220mg (71%) of the free base compound from diethyl ether. This was then converted to 230mg of the hydrochloride salt from diethyl ether, 230mg.

^{1}H NMR (HCl salt) δ (d^{6}DMSO): 1.4 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.8-2.1 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.9 (2H, m), 3.2 (3H, s), 3.2-3.6 (6H, m), 4.55 (1H, m), 6.8 (2H, ABq), 7.5 (1H, s), 10.55 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH+ 344.

Example 2. 6-Methyl-1-[1-(*trans*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E2)



(E2)

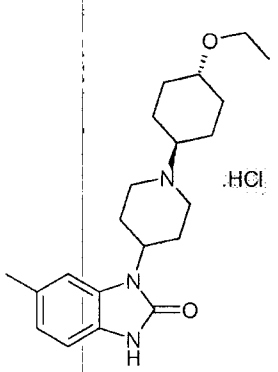
A solution of trans 5-methyl-*N*-[1-(4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D8, 100mg, 0.3mmol) in dichloromethane (6ml) at 0°C was treated with

140

triphosgene (40mg, 0.4eq) then diisopropylethylamine (0.08ml, 1.5eq), and then maintained at 0°C for 1h. The mixture was washed with water at pH9. Drying, evaporation and chromatography (10g silica, 0-10% methanol in dichloromethane) gave the title compound isolated as the hydrochloride salt from diethyl ether, 65mg.

^{1}H NMR (HCl salt) δ (d^{6}DMSO): 1.2 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (2H, m), 2.15 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.9 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.1-3.6 (6H, m), 4.55 (1H, m), 6.8 (2H, ABq), 7.5 (1H, s), 10.55 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH+ 344.

Example 3. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E3)

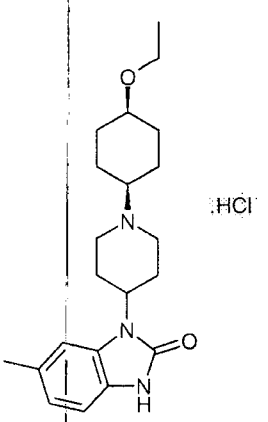


(E3)

To a solution of (2-amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D14, 110mg, 0.33 mmol) in dichloromethane (10 ml), diisopropylethylamine (0.085ml, 1.5eq., 0.50 mmol) was added at room temperature. The mixture was cooled to 0°C and bis(trichloromethyl)carbonate (40mg, 0.4eq., 0.13 mmol) was added. After 30 minutes the mixture was poured onto water; the aqueous solution was extracted with dichloromethane (2x) and the organics were alternatively washed with brine and water (2x). The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. The product was treated with HCl (3 ml of a 1M solution in diethyl ether) to yield the title product (44 mgs, 37%). M^+ - H = 356.

^{1}H NMR (HCl salt) δ (d^{6}DMSO, 400MHz) 1.093 (3H, t), 1.221 (2H, m), 1.542 (2H, m) 1.887 (2H, m) 2.108 (3H, d) 2.333 (3H, s) 2.782 (2H, m), 3.202 (4H, m) 3.473 (4H, m) 4.542 (1H, m) 6.805 (1H, d) 6.871 (1H, d) 7.345 (1H, s), 10.00 (1H, br), 10.80 (1H, s).

Example 4. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E4)

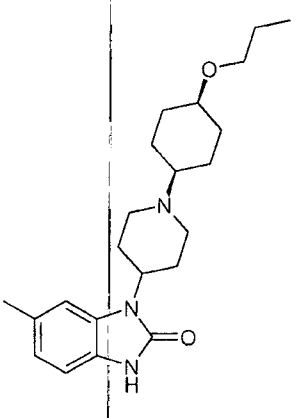


(E4)

To a solution of (2-amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D17, 147mg, 0.4 mmol) in dichloromethane (10 ml), diisopropylethylamine (0.09ml, 1.5eq., 0.7 mmol) was added at room temperature. The mixture was cooled to 0°C and bis(trichloromethyl)carbonate (0.053g, 0.4eq., 0.2 mmol) was added under argon. After 30 minutes waster was added; the aqueous solution was extracted with dichloromethane (2x) and the organics were alternatively washed with brine and water (2x). The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated. The product was treated with HCl (3 ml of a 1M solution in diethyl ether). The product was further purified by chromatography (EtOAc 60%: hexane), SCX followed by Waters Xbridge chromatography column eluting with acetonitrile/water/0/1% formic acid, to yield the title product (33 mgs, 21%). M^+ - H = 358.

^{1}H NMR (HCl salt) δ (d^6DMSO 400MHz): 1.129 (3H, t), 1.441 (2H, t), 1.689 (2H, q), 1.887 (4H, t), 1.982 (2H, d), 2.331 (3H, s), 2.828 (2H, m), 3.247 (3H, m), 3.427 (2H, q), 3.492 (3H, m), 4.555 (1H, m), 6.801 (1H, d), 6.870 (1H, d), 7.462 (1H, s), 10.3 (1H, br s), 10.8 (1H, s).

Example 5. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (E5)



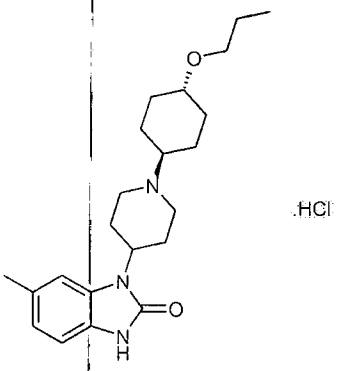
(E5)

A stirred solution of (2-amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D23, 400mg, 1.15mmol) and diisopropylethylamine (0.25ml, 1.4mmol, 1.5eq) in dichloromethane (35ml) at 0°C under argon was treated with solid triphosgene (138mg, 0.46mmol, 0.4eq) and maintained at room temperature for 3 days (64% of conversion). The mixture was treated with water (20ml) and extracted with dichloromethane (2 x 20ml). The combined extract was dried on $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to leave a beige solid, which was chromatographed on silica column (40g of silica for 200mg of crude: 5% to 15% 0.4M NH_3 in methanol/dichloromethane 12CV) to give 150mg (35% yield) of title compound.

^{1}H NMR (free base) δ ($CDCl_3$ 400MHz): 0.9 (3H, t), 1.4 (2H, m), 1.6 (6H, m), 1.7 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.4 (6H, m), 3.1 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.5 (1H, s), 4.3-4.4 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.15 (1H, s), 8.3 (1H, s).

MH^+ 372 and 373.

Example 6. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E6)



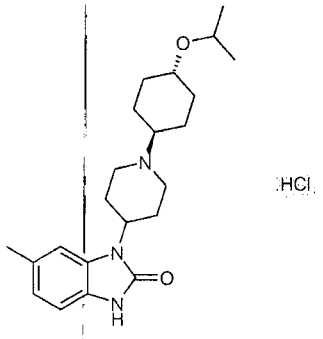
(E6)

A stirred solution of (2-amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D24, 310mg, 0.89 mmol) and diisopropylethylamine (0.23ml, 0.36 mmol, 1.5eq) in dichloromethane (20ml) at 0°C under argon was treated with solid triphosgene (107mg,0.4eq) and maintained at 0°C for 30 minutes. The mixture was treated with water and extracted with dichloromethane. The combined extract was dried on $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to leave 330mg of title compound as a brown solid. This material was dissolved in dichloromethane, treated with 1M HCl/diethyl ether (5ml) and concentrated under vacuum to give the hydrochloride salt as a white solid (360g, 99% yield).

^{1}H NMR (HCl salt) δ (CD_3OD 400MHz): 0.95 (3H, t), 1.3-1.4 (2H, m), 1.5-1.7 (4H, m), 2.05 -2.3 (6H, m), 2.4 (3H, m), 2.75-2.9 (2H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.45 (2H, t), 3.6-3.7 (2H, m), 4.5-4.6 (1H, m), 6.9 (2H, m), 7.15 (1H, m).

MH^+ 372 and 373.

Example 7. 6-Methyl-1-(1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E7)

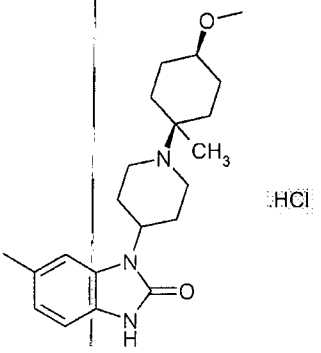


(E7)

A stirred solution of (2-amino-5-methylphenyl)(1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)amine (D31, 187mg, 0.54mmol) and diisopropylethylamine (0.144ml, 0.81mmol) in dichloromethane (15ml) at 0°C under argon was treated with solid triphosgene (64mg, 0.22mmol) and maintained at 0°C for 45 minutes. The mixture was treated with water (10ml) followed by dil. $NaHCO_3$ solution (15ml) and extracted with dichloromethane (2 x 20ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. Trituration of the residue with 1:1 ethyl acetate/diethyl ether (8ml) produced a white solid which was filtered off after 15 minutes, washed with cold 1:1 ethyl acetate/diethyl ether and dried at 50°C under vacuum to afford a white solid. This material was dissolved in dichloromethane (2ml) and methanol (0.3ml), treated with 1M HCl/diethyl ether (0.60ml) and concentrated under vacuum. The residue was triturated with diethyl ether (5ml) to give a white solid, which was filtered off, washed with diethyl ether and dried to afford the title compound as a white solid.

^{1}H NMR (HCl salt) δ (d^{6}DMSO, 400 MHz): 1.07 (6H, d), 1.12-1.28 (2H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 3.12-3.35 (4H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.61 (1H, s), 10.78 (1H, s), 10.85 (1H, br s).

Example 8. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E8)

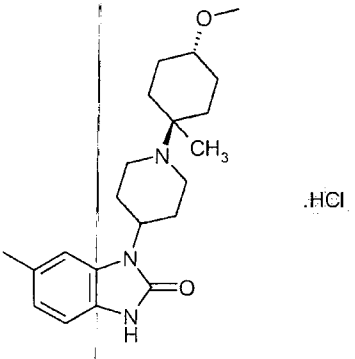


(E8)

(2-Amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D36, 91 mg, 0.27 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and cooled to 0 °C; bis(trichloromethyl) carbonate (0.4 eq., 0.11 mmol, 31 mg) was then added followed by Hunig's base diisopropylethylamine (1.5 eq., 68µl) at 0 °C; the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour and then it was quenched with $NaHCO_3$ (aqueous saturated solution). The two phases were separated and the organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product, which was purified by chromatography (MeOH-NH_3-DCM) which gave the title compound, 76 mg, 80%, 99.7% = isomeric purity. The title compound was subsequently converted into the hydrochloride salt using HCl solution (1M in diethyl ether, 2 eq.).

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400 MHz) 0.851 (3H, s), 1.139 (2H, t), 1.585 (4H, m), 1.669 (2H, d), 1.884 (2H, d), 2.141 (2H, t), 2.262 (2H, t), 2.316 (3H, s), 3.011 (2H, d), 3.241 (3H, s), 4.020 (1H, m br), 6.768 (1H, d), 6.836 (1H, d), 6.994 (1H, s) 10.7 (1H, s br).

Example 9. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E9)



(E9)

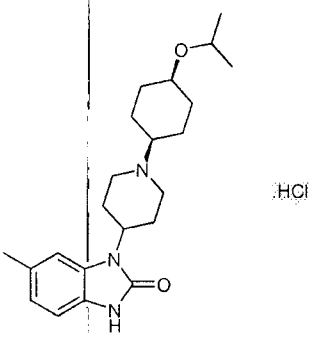
(2-Amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D37, 30 mg, 0.091 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 ml) and cooled to 0°C. Bis(trichloromethyl) carbonate (0.4 eq., 0.036 mmol, 11 mg) was then added followed by Hunig's base diisopropylethylamine (1.5 eq., 23 µl) at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 1 hour and then it was quenched with $NaHCO_3$ (aqueous saturated

145

solution). The two phases were separated and the organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product, which was purified by chromatography (MeOH-NH_3-DCM) which gave the title compound, 9 mg, 28%, 97.8% = isomeric purity. The title compound was subsequently converted into the hydrochloride salt using HCl solution (1M in diethyl ether, 2 eq.).

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400 MHz) 0.851 (3H, s), 1.503 (6H, m), 1.663 (2H, d br), 1.794 (2H, m br), 2.157 (2H, t), 2.272 (2H, t), 2.320 (3H, s), 3.045 (2H, d), 3.161 (3H, s), 4.027 (1H, m br), 6.768 (1H, d), 6.836 (1H, d), 7.000 (1H, s), 10.7 (1H, s br).

Example 10. 6-Methyl-1-(1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E10)

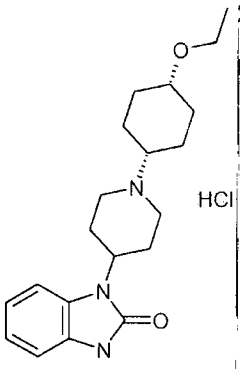


(E10)

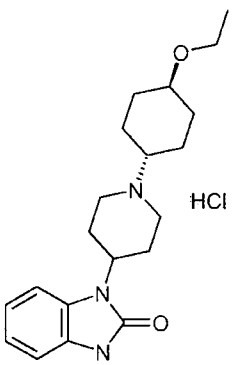
A stirred solution of (2-amino-5-methylphenyl)(1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)amine (D39, 170mg, 0.49mmol) in dichloromethane (15ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (0.13ml, 0.74mmol) followed by solid triphosgene (57mg, 0.196mmol) and maintained at 0°C for 1h. The mixture was treated with water (10ml) followed by dil. $NaHCO_3$ solution (15ml) and extracted with dichloromethane (2 x 25ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (4ml), treated with 1M HCl/diethyl ether (0.7ml) and concentrated under vacuum. The residue was triturated with diethyl ether (10ml) to give a white solid, which was filtered off, washed with diethyl ether and dried at 50°C under vacuum to afford the hydrochloride salt a white solid (170mg, 85%).

^{1}H NMR (HCl salt) δ (d^{6}DMSO, 400 MHz): 1.10 (6H, d), 1.39-1.52 (2H, m), 1.62-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 3.18-3.32 (3H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.60 (1H, s), 10.73 (1H, br s), 10.80 (1H, s).

Examples 11 and 12. cis and trans 1-(1-[4-(Ethoxyl)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (cis = E11; trans = E12)



E11



E12

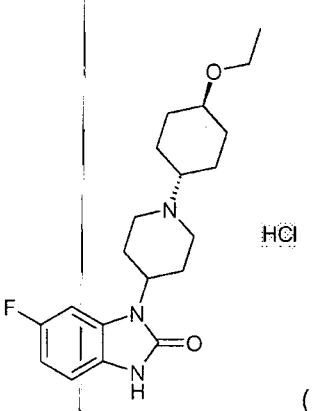
A microwave vessel was charged with 4-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)piperidine (0.217g, 1mmol), 4-ethoxycyclohexanone (D10, 0.22g, 1.55mmol), acetic acid (0.2ml), dichloromethane (15ml) and (polystyrymethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (4.3meq/g) (750mg) and heated at 110°C for 20 minutes in a microwave reactor. Further 4-ethoxycyclohexanone (146mg, 1.0mmol) and (polystyrymethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (300mg) were added and mixture heated at 110°C for a further 20 minutes in a microwave reactor. The cooled mixture was filtered under vacuum and the filtrate loaded onto a 5g SCX cartridge, which was eluted with methanol followed by methanolic ammonia. The solvent was removed from the methanolic ammonia fraction to give 260mg of a clear oil, which was purified using a Waters Xbridge chromatography column and a gradient of aqueous ammonium bicarbonate (10mmolar; adjusted to pH10 with ammonia) and acetonitrile as the mobile phase to give the *cis* and *trans* isomers. Once obtained each isomer was redissolved in dichloromethane (2ml), and 1 molar HCl in diethyl ether (0.5ml) added, then the solvent was removed to afford the title compounds.

Fast eluting isomer (*trans* isomer; E12) was obtained as an off white solid (0.024g). MH^+ = 344.

^{1}HNMR δ, d^{6}DMSO, 250MHz): 1.1-1.4 (assume 8H, m), 1.65 (assume 2H, m), 1.8 (assume 2H, m), 2.0 (assume 2H, m), 2.2-2.4 (assume 6H, m), 2.9 (assume 2H, d), 3.1-3.2 (assume 1H, m), 3.4-3.5 (assume 2H, q), 4.0-4.2 (assume 1H, m), 7.0 (assume 3H, m), 7.2 (assume 1H, m).

Slow eluting isomer (*cis* isomer; E11) was obtained as a white solid (0.026g). MH+ = 344. ^{1}HNMR δ CDCl3, 250MHz): 1.29 (assume 3H, t), 1.25-1.5 (assume 3H, m), 1.6-2.05 (m), 2.3-2.5 (assume 5H, m), 3.0-3.1 (assume 2H, m), 3.4-3.6 (assume 4H, m), 4.25-4.45 (assume 1H, m), 7.0-7.1 (assume 3H, m), 7.3 (assume 1H, m), 8.05 (assume 1H, s).

Example 13. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E13)

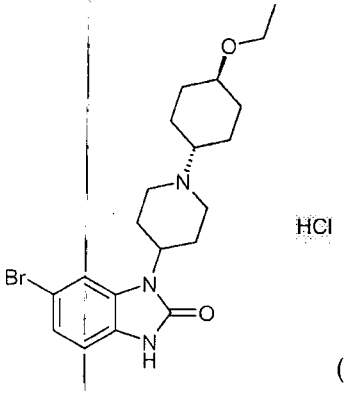


(E13)

A stirred solution of N^2-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-fluoro-1,2-benzenediamine (D72, ≤0.33mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (0.087ml, 0.49mmol) followed by the addition of solid triphosgene (38mg, 0.13mmol) and maintained for 30mins. The mixture was treated with dil. $NaHCO_3$ solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2x20ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a beige solid, which was recrystallised from EtOAc/Et2O to afford the free base of the title compound as a white solid (90mg, ≥76%). This was dissolved in dichloromethane (2ml), treated with 1M HCl/Et_2O (0.30ml) and concentrated under a stream of argon to afford the title compound as a white solid MH^+ = 362.

^1H NMR (free base) δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.15-1.42 (assume 7H, t + m), 1.82 (2H, br m), 1.92 (2H, br m), 2.12 (2H, br m), 2.30-2.50 (5H, m), 3.10-3.13 (2H, m), 3.13-3.35 (1H, m), 3.52 (2H, q), 4.25-4.40 (1H, m), 6.73-6.80 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.05 (1H, br d), 9.83 (1H, s).

Example 14. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E14)



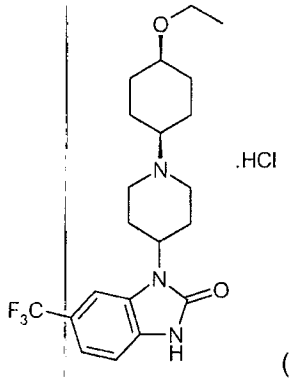
(E14)

A stirred solution of 4-bromo-N^2-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D74, 600mg, 1.5mmol) and diisopropylethylamine (0.4ml, 2.25mmol) in

dichloromethane (50ml) at 0°C was treated with triphosgene (178mg, 0.6mmol) and stirred for 30mins. The mixture was washed with water and saturated $NaHCO_3$ solution, then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a white solid, which was washed with 10% Et_2O/petrol ether to afford the free base of the title compound as a white solid (426mg, 67%). A portion of this (226mg) was dissolved in dichloromethane (10ml), treated with 1M HCl/Et_2O (5ml), stirred for 30mins, then concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (220mg). MH+ = 423, 424.

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400MHz): 1.09 (3H, t), 1.12-1.30 (2H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 1.90 (2H, br d), 2.05-2.18 (4H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 4.53-4.65 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 10.35 (1H, br m), 11.11 (1H, s).

Example 15. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(trifluoromethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one monohydrochloride (E15)

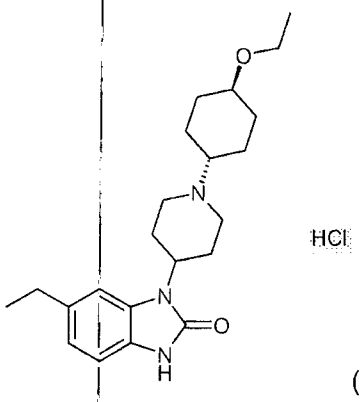


(E15)

To a solution of 1-(4-piperidinyl)-6-(trifluoromethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (D141, 0.63 mmol, 180 mg) in dichloroethane (5 ml), 4-(ethyloxy)cyclohexanone (D10, 4 eq., 2.52 mmol, 358 mg), Et_3N (a few drops) and 5A molecular sieves were added. The reaction was left stirring overnight. $NaBH(OAc)_3$ (1.5 eq., 0.9464 mmol, 0.2g) was added and the reaction left stirring for four overnights. The mixture was basified with 2M NaOH (1 ml). The reaction was quenched with $NaHCO_3$ and the aqueous solution was extracted with dichloromethane. The organics were combined and washed with water (2x50ml), dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product. The crude product was purified by chromatography (10% MeOH /dichloromethane) on silica column followed by another column chromatography (11% - 13% EtOAc in nhex) on Biotage KP-NH™-silica column to yield to afford the free base of the title compound, 23 mg, 9%. $M^+ + H$ = 412. This was subsequently converted into the title compound using HCl solution (1M in Et_2O) to afford 23 mg.

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz) 1.111 (3H, t), 1.397 (2H, m), 1.694 (2H, q), 1.937 (6H, m), 2.782 (2H q), 3.240 (3H, m), 3.404 (2H, q), 3.536 (3H, m), 4.626 (1H m), 7.172 (1H, d), 7.373 (1H, d), 7.707 (1H, s), 10.05 (1H, s br), 11.45 (1H, s).

Example 16 6-Ethyl-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E16)



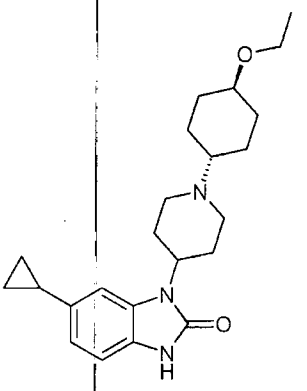
(E16)

A stirred solution of 4-ethyl-N^2-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D76, 348mg, 1mmol) and diisopropylethylamine (0.17ml, 1.5mmol) in dichloromethane (25ml) at 0°C was treated with triphosgene (118mg, 0.4mmol) and stirred at 0°C for 30mins. The mixture was washed with water and saturated $NaHCO_3$ solution, then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a pale yellow solid. This was dissolved in dichloromethane (5ml), treated with HCl/Et_2O (3ml) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (260mg, 65%). MH+ = 372.

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz): 1.05-1.33 (2H, m), 1.10 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.47-1.63 (2H, m), 1.85 (2H, br d), 2.05-2.25 (4H, m), 2.50-2.68 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.13-3.30 (4H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.54 (1H, s), 10.7 (1H, br m), 10.80 (1H, s).

Example 17 6-Cyclopropyl-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E17)

150

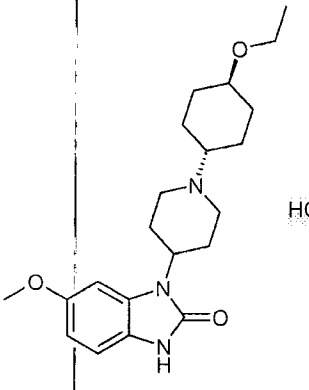


(E17)

A stirred solution of 4-cyclopropyl-N^2-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D78, 200mg, 0.56mmol) and diisopropylethylamine (0.14ml, 0.84mmol) in dichloromethane (20ml) at 0°C was treated with triphosgene (66mg, 0.23mmol) and stirred for 30mins at 0°C. The solution was washed with water and sat. $NaHCO_3$ solution, then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (10ml), treated with 1M HCl/Et_2O (3ml), stirred for 30mins, then concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (165mg, 72%). MH+ = 384.

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400MHz): 0.70-0.77 (2H, m), 0.84-0.94 (2H, m), 1.09 (3H, t), 1.10-1.30 (2H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 1.85 (2H, br d), 1.88-2.00 (1H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 6.71 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.28 (1H, s), 10.6 (1H, br m), 10.78 (1H, s).

Example 18. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(methyloxy)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E18)



(E18)

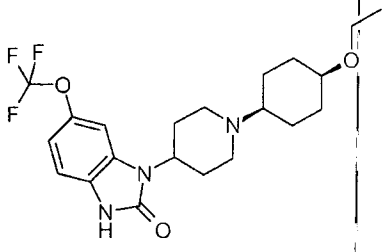
A stirred solution of N^2-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-(methyloxy)-1,2-benzenediamine (D80, 120mg, 0.35mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (0.092ml, 0.52mmol) followed by the addition of solid triphosgene (40mg, 0.14mmol) and maintained for 30mins. The mixture was treated

151

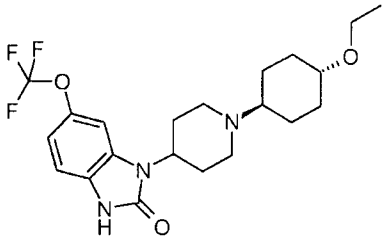
with 10% Na_2CO_3 solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2x15ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a beige solid, which was recrystallised from 1:1 EtOAc/Et_2O to afford the free base of the title compound as a white solid (105mg, 81%). This was dissolved in dichloromethane (5ml), treated with 1M HCl/Et_2O (0.3ml) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (110mg) MH^+ = 374.

^1H NMR δ (d^6DMSO, 400MHz): 1.07 (3H, t), 1.10-1.30 (4H, m), 1.47-1.67 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.03-2.23 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.12-3.32 (4H, m), 3.40-3.65 (assume 2H), 3.79 (3H, s), 4.50-4.67 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.26 (1H, s), 10.71 (1H, s), 10.8 (1H, br m).

Examples 19 and 20. *cis and trans*-1-{1-[4-(Ethoxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (cis = E19; trans = E20)



E19



E20

A microwave vessel was charged with 1-(4-piperidinyl)-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (D83, 337mg), 4-(ethoxy)cyclohexanone (D10, 190mg) (polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (4.3meq/g 0.6g), sodium acetate (100mg), dichloromethane (10ml), acetic acid (200µl) and heated at 110°C for 20 minutes in a microwave reactor. Further 4-(ethoxy)cyclohexanone (D10, 0.06g) and (polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (4.3meq/g 0.6g) were added and heated at 110°C for 20 minutes in a microwave reactor. The cooled mixture was filtered and the filtrate was loaded onto a SCX cartridge which was eluted with methanol followed by methanolic ammonia. The methanolic ammonia fraction was evaporated and the resulting mixture was purified using a Waters Xbridge chromatography column. A gradient of aqueous ammonium bicarbonate (10mmolar adjusted to pH10 with ammonia) and acetonitrile was used as the mobile phase to give the *cis* and *trans* isomers. Once obtained each isomer was redissolved in dichloromethane (2ml), and 1 molar HCl in diethyl ether (0.5ml) added, the solvent was then removed.

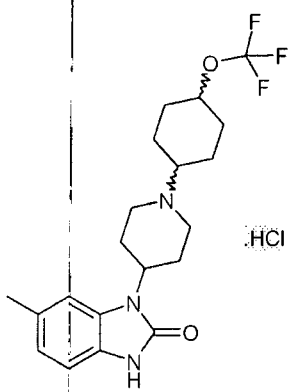
Fast eluting isomer (*trans* isomer E20) was obtained as a white solid (0.035g). MH^+ =.428

152

^{1}H NMR δ (DMSO, 250 MHz): 1.1 (3H, t), 1.1-1.3 (2H ,m), 1.4-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (4H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 4.5-4.7 (1H, br m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.15 (1H, s), 10.4 (1H, br), 11.2 (1H, s).

Slow eluting isomer (*cis* isomer E19) was obtained as a white solid (0.015g). MH^+ = 428
^{1}H NMR δ (DMSO, 250 MHz): 1.1 (3H, t), 1.35-1.5 (2H , m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.8-2.1 (6H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.1-3.6 (obs, m), 4.5-4.7 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.5 (1H, s), 9.6-9.8 (1H, br), 11.2 (1H, s).

Example 21. *cis/trans*-6-Methyl-1-[1-(4-trifluoromethoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E21)



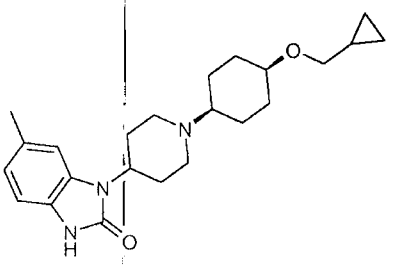
(E21)

A mixture of 8-[(trifluoromethyl)oxy]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (D85, 400mg), THF (5ml), and 5M aqueous hydrochloric acid (5ml) was stirred at room temperature for 2h then partitioned dichloromethane / water. The organic layer was then dried and evaporated to give the crude ketone. This crude ketone was combined with 1-(4-piperidinyl)-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (D145, 110mg, 0.5mmol), (polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (600mg of 2.04mmol/g, 1.25mmol), dichloromethane (2.5ml), and acetic acid (0.15ml, 2.5mmol) and heated at 110°C for 10 minutes in a microwave reactor. The cooled mixture was filtered and the filtrate was loaded onto a SCX cartridge which was eluted with methanol followed by methanolic ammonia. The methanolic ammonia fraction was evaporated and the resulting mixture was purified using a Waters Xbridge chromatography column. A gradient using aqueous ammonium bicarbonate (10mmolar) adjusted to pH10 with ammonia and acetonitrile was used as the mobile phase to give the title compound, which was converted to the hydrochloride salt and crystallised from diethyl ether as a mixture of isomers, 42mg.

1HNMR (HCl salt) δ (d^{6}DMSO): 1.5-2.2 (9H, m), 2.35 (3H, s), 2.8 (2H, m), 3.2-3.6 (11H, m), 4.4 (0.4H, m), 4.55 (1H, m), 4.7 (0.6H,br s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.5 (1H, 2s), 10.55 (0.6H, br s), 10.7 (0.4H, br s), 10.8 (1H, 2s), MH+ 398.

153

Example 22. 1-(1-{*cis*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E22)

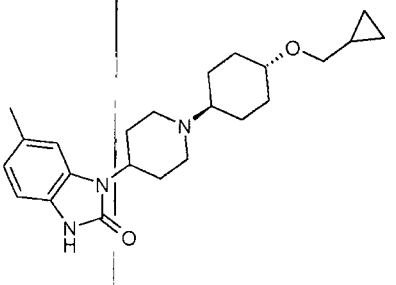


(E22)

A stirred solution of N^2-(1-{*cis*-4-[(cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-4-methyl-1,2-benzenediamine (D91, 600mg) and diisopropylethylamine (0.6ml) in dichloromethane (20ml) at 0°C under argon was treated with solid triphosgene (0.2g, 0.67mmol) in one portion and stirred to room temperature overnight. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with dil. $NaHCO_3$ solution, brine and dried with Na_2SO_4 and solvent removed and the residue was chromatographed on silica gel eluted with dichloromethane – methanolic ammonia 0-10%. The product was dissolved in methanol, treated with 1M HCl/diethylether and concentrated under vacuum to give the hydrochloride salt of the title compound as a white solid (38mg). MH^+ = 384.

^{1}H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 0.2 (2H, m), 0.5 (2H, m), 1.05 (1H, m), 1.4 (2H , m), 1.7 (2H, m), 1.9 (4H, m), 2.0 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.3 (obs, m), 3.55 (3H, m), 4.55, (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.88 (1H, d) 7.33 (1H, s), 9.75 (1H, m), 10.8 (1H, s).

Example 23. 1-(1-{*trans*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (E23)

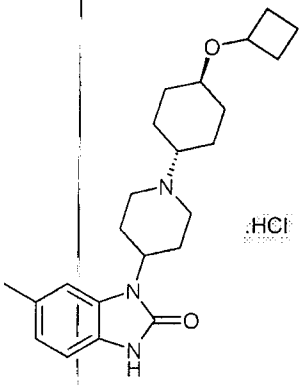


(E23)

A stirred solution of N^2-(1-{*trans*-4-[(cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-4-methyl-1,2-benzenediamine (D92, 380mg, 1.06mmol) and diisopropylethylamine (0.3ml) in dichloromethane (20ml) at 0°C under argon was treated with solid triphosgene (126mg, 0.42mmol) and stirred to room temperature overnight. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with dil. $NaHCO_3$ solution, brine and dried with Na_2SO_4 and solvent removed. The title compound was obtained as a white solid from ethanol (270mg). This material was dissolved in methanol/dichloromethane, treated with 1M

HCl/diethylether and concentrated under vacuum to give the hydrochloride salt of the title compound as a white solid (270mg). MH^+ = 384.
^{1}H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 0.15 (2H, m), 0.45 (2H, m), 0.95 (1H, m), 1.2 (2H , m), 1.55 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.1 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.22 (obs, m), 3.5 (2H, m), 4.55, (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.87 (1H, d) 7.51 (1H, s), 10.6 (1H, m), 10.8 (1H, s).

Example 24. *trans*-6-Methyl-1-[1-(4-cyclopropyloxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E24)

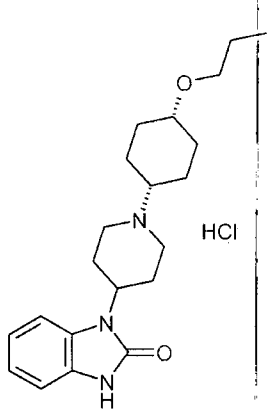


(E24)

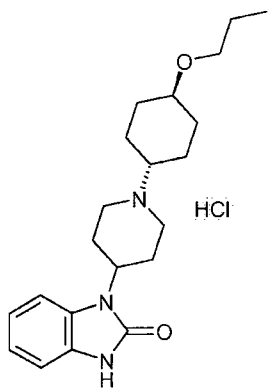
A solution of *trans*-5-methyl-*N*-[1-(4-cyclobutyloxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D98, 50mg, 0.14mmol) in dichloromethane (3ml) at 0°C was treated with triphosgene (20mg, 0.4eq) then diisopropylethylamine (0.04ml, 1.5eq), and then maintained at 0°C for 1h. The mixture was partitioned between dichloromethane and washed with aqueous sodium bicarbonate. Drying, evaporation and crystallisation gave the title compound, isolated as the hydrochloride salt also crystallised from diethyl ether, 31mg.
1HNMR (HCl salt) δ (d^6DMSO): 1.2 (2H, m), 1.5 (4H, m), 1.9 (3H, m), 2.15 (5H, m), 2.35 (3H, s), 2.8 (2H, m), 3.2 (4H, m), 3.5 (2H, m), 4.0 (1H, m), 4.6 (1H, m), 6.8 (2H, m), 7.4 (1H, s), 10.2 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH+ 384.

Examples 25 and 26. *cis* and *trans*-1-(1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (*cis* = E25; *trans* = E26)

155



E25



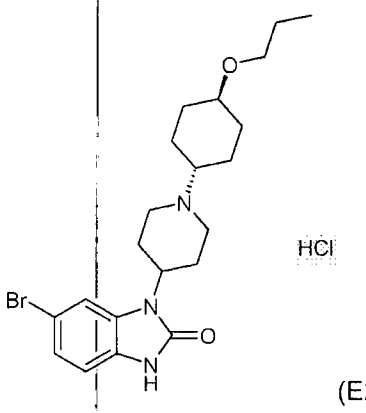
E26

A microwave vessel was charged with 4-(2-oxo-1-benzimidazolinyl)piperidine (0.217g, 1mmol), 4-propoxycyclohexanone (D19, 0.22g, 1.41mmol), acetic acid (0.2ml), dichloromethane (15ml) and (polystyrymethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (4.3meq/g) (0.75g) and heated at 110°C for 20 minutes in a microwave reactor. Further 4-propoxycyclohexanone (0.156g, 1.0mmol) and (polystyrymethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (300mg) added and the mixture heated at 110°C for further 20 minutes in a microwave reactor. The cooled mixture was filtered under vacuum and the filtrate loaded onto a 5g SCX cartridge, which was eluted with methanol followed by methanolic ammonia. The solvent was removed from the methanolic ammonia fraction to give 300mg of clear crystals, which was purified using a Waters Xbridge chromatography column and a gradient of aqueous ammonium bicarbonate (10mmolar; adjusted to pH10 with ammonia) and acetonitrile as the mobile phase to give the *cis* and *trans* isomers. Once obtained each isomer was redissolved in dichloromethane (2ml), and 1 molar HCl in diethyl ether (0.5ml) added, then the solvent was removed to afford the title compounds.

Fast eluting isomer (*trans* isomer; E26) was obtained as a white solid (44mg). MH^+ = 358 ^{1}HNMR δ d^{6}DMSO, 250MHz): 0.86 (3H, t), 1.1-1.3 (3H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (4H, d), 2.7-2.9 (2H, m), 3.1-3.5 (assume 5H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 7.0 (3H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 10.0 (1H, s), 10.9 (1H, s).

Slow eluting isomer (*cis* isomer; E25) was obtained as a white solid (15mg). MH^+ = 358 ^{1}HNMR δ d^{6}DMSO, 250MHz): 0.9 (3H, t), 1.35-2.1 (assume 13H, br m), 2.6-2.9 (2H, br s), 3.1-3.45 (assume 5H, br m), 3.5 (2H, br s), 4.45-4.7 (1H, br m), 7.0 (3H, s), 7.5 (1H, br m), 10.0 (1H, br s), 10.9 (1H, s).

Example 27 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E27)

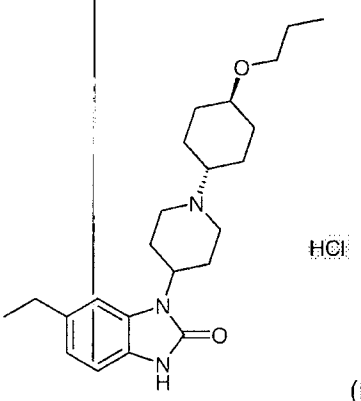


(E27)

A stirred solution of 4-bromo-N^2-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D100, 574mg, 1.4mmol) and diisopropylethylamine (0.35ml, 2.1mmol) in dichloromethane (50ml) at 0°C was treated with triphosgene (166mg, 0.56mmol) and stirred at 0°C for 30mins. The mixture was washed with water and sat. $NaHCO_3$ solution, then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a white solid, which was washed with a mixture of 10% Et_2O/petrol ether to afford the free base of the title compound (398mg, 65%). A portion of this (198mg) was dissolved in dichloromethane (10ml), treated with 1M HCl/Et_2O (5ml), stirred for 30mins, then concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (200mg). MH+ = 437, 438.

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400MHz): 0.87 (3H, t), 1.12-1.30 (2H, m), 1.42-1.63 (4H, m), 1.90 (2H, br d), 2.05-2.20 (4H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 4.43-4.54 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 10.32 (1H, br m), 11.12 (1H, s).

Example 28 6-Ethyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E28)



(E28)

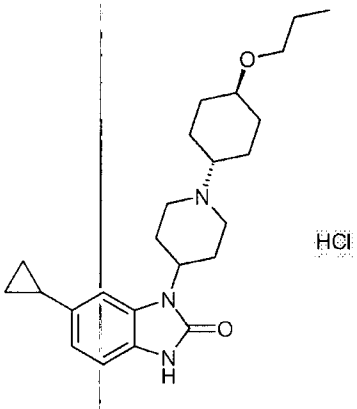
A stirred solution of 4-ethyl-N^2-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D102, 180mg, 0.5mmol) and diisopropylethylamine (0.085ml,

157

0.75mmol) in dichloromethane (15ml) at 0°C was treated with triphosgene (59.2mg, 0.12mmol) and stirred at 0°C for 30mins. The mixture was washed with water and sat. $NaHCO_3$ solution, then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to leave a white solid. This was dissolved in dichloromethane (5ml), treated with HCl/Et_2O (3ml) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (200mg, 95%). MH+ = 386.

^1H NMR δ (d^6DMSO, 400MHz): 0.86 (3H, t), 1.15-1.30 (5H, t + m), 1.42-1.62 (4H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.08-2.18 (4H, m), 2.61 (2H, q), 2.76-2.90 (2H, m), 3.14-3.3 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.50 (2H, br d), 4.50-4.62 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.43 (1H, s), 10.35 (1H, br m), 10.78 (1H, s).

Example 29 6-Cyclopropyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E29)



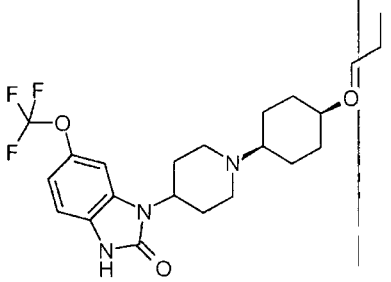
(E29)

A stirred solution of 4-cyclopropyl-N^2-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D104, 70mg, 0.2mmol) and diisopropylethylamine (0.5ml) in dichloromethane (10ml) at 0°C was treated with triphosgene (28mg, 0.1mmol) and stirred at 0°C for 30mins. The solution was washed with water and sat. $NaHCO_3$ solution, then extracted with dichloromethane. The extract was dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (5ml), treated with 1M HCl/Et_2O (1ml), stirred for 30mins and concentrated under vacuum to afford the title compound (70mg, 81%). MH+ = 398.

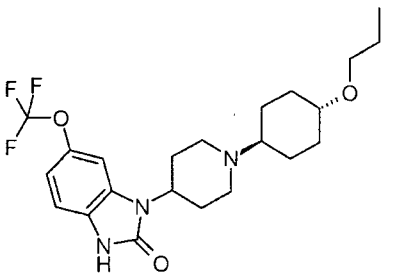
^1H NMR δ (d^6DMSO, 400MHz): 0.70 –0.78 (2H, m), 0.83-0.91 (5H, t + m), 1.12-1.28 (2H, m), 1.42-1.62 (4H, m), 1.82 (2H, br d), 1.90-2.00 (1H, m), 2.10 (2H, br d), 2.18 (2H, br d), 2.85-3.00 (2H, m), 3.12-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.48 (2H, br d), 4.52-4.62 (1H, m), 6.70 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.38 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.04 (1H, br m).

Examples 30 and 31. *cis and trans*-1-{1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (*cis* = E30; *trans* = E31)

158



E30



E31

A microwave vessel was charged with 1-(4-piperidinyl)-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (D83, 337mg), 4-(propyloxy)cyclohexanone (D19, 190mg) (polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (4.3meq/g 0.6g), sodium acetate (100mg), dichloromethane (10ml), acetic acid (200µl) and heated at 110°C for a total of 30 minutes in a microwave reactor. The cooled mixture was filtered and the filtrate was loaded onto a SCX cartridge which was eluted with methanol followed by methanolic ammonia. The methanolic ammonia fraction was evaporated and the resulting mixture was purified using a Waters Xbridge chromatography column. A gradient using aqueous ammonium bicarbonate (10mmolar adjusted to pH10 with ammonia) and acetonitrile was used as the mobile phase to give the *cis* and *trans* isomers.

Fast eluting isomer (*trans* isomer; E31) was obtained as a white solid (0.071g). MH^+ = 442.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.2-1.4 (5H , m), 1.85 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.4 (4H, m), 3.07 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.41 (2H, t), 4.30 (1H, m), 6.93 (1H, d), 7.02 (1H, d) 7.16 (1H, m), 9.02 (1H, s).

^{19}F NMR δ (d^6DMSO) -58.24ppm

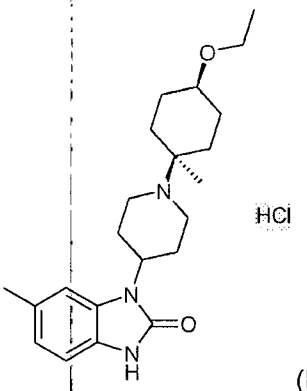
Slow eluting isomer (*cis* isomer: E30) was obtained as a white solid (0.077g). MH^+ = 442.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.4 (2H , m), 1.55-1.75 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 3.07 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.33 (2H, t), 3.45 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.93 (1H, d) 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, m), 9.16 (1H, s).

^{19}F NMR δ (d^6DMSO) -58.23ppm

Example 32. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E32)

159

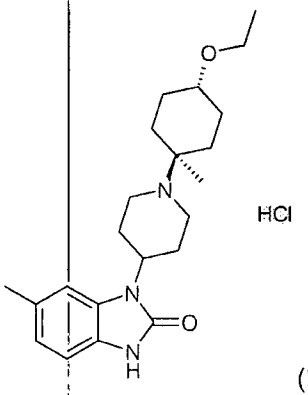


(E32)

A stirred solution of N^2-{1-[*cis*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-1,2-benzenediamine (D106, 150mg, 0.44mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (0.116ml, 0.65mmol) followed by the addition of solid triphosgene (51mg, 0.174mmol) and maintained at 0°C for 1.5hrs. The mixture was treated with dil. $NaHCO_3$ solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2x10ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum and the solid residue recrystallised from dichloromethane /EtOAc to afford the free base of the title compound as a white solid (115mg, 71%). A portion of this material (84mg) was dissolved in a mixture of dichloromethane (2ml) and MeOH (5ml), treated with 1M HCl/Et_2O (0.35ml) and concentrated under vacuum. Trituration with Et_2O gave a solid which was filtered off, washed with Et_2O and dried to afford the title compound as a white solid (86mg) MH^+ = 372.

^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400MHz): 1.13 (3H, t), 1.36 (3H, s), 1.48-1.62 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.80-1.92 (4H, br m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 3.13-3.27 (2H, m), 3.41 (2H, q), 3.50 (1H, s), 3.67 (2H, br d), 4.55-4.67 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.55 (1H, s), 9.95 (1H, br m), 10.80 (1H, s).

Example 33. 1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E33)



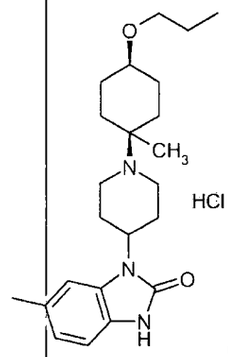
(E33)

160

A stirred solution of N^2-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-4-methyl-1,2-benzenediamine (D108, 160mg, 0.464mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (0.124ml, 0.696mmol) followed by the addition of solid triphosgene (55mg, 0.186mmol) and maintained at 0°C for 1.5hrs. The mixture was treated with dil. $NaHCO_3$ solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2x10ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum and the residue crystallised from 1:1 Et_2O/EtOAc to afford the free base of the title compound as a white solid (120mg, 70%). A portion of this material (85mg) was dissolved in a mixture of dichloromethane (3ml) and MeOH (5ml), treated with 1M HCl/Et_2O (0.35ml) and concentrated under vacuum. Trituration of the residue with Et_2O gave a solid which was filtered off, washed with Et_2O and dried to afford the title compound as a white solid (86mg) MH^+ = 372.

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz): 1.11 (3H, t), 1.22-1.40 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.85 (2H, br d), 1.90-2.05 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.86-3.01 (2H, m), 3.12-3.38 (3H, m), 3.47 (2H, q), 3.65 (2H, br d), 4.54-4.68 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.65 (1H, s), 10.40 (1H, br m), 10.76 (1H, s).

Example 34. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one monohydrochloride (E34)



(E34)

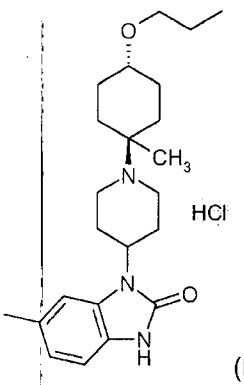
(2-Amino-5-methylphenyl){1-[*cis*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D112, 53 mg, 0.128 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and Hunigh base diisopropylethylamine (1.5 eq., 32 microliters) was added. The mixture was then cooled to 0°C and bis(trichloromethyl) carbonate (0.4 eq., 0.05 mmol, 15 mg) was then added at 0°C portionwise. The mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours and then it was quenched with brine, basified to pH=10 and the aqueous obtained was extracted with EtOAc (2x). The organics were combined, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product which was purified by silica chromatography (MeOH-NH_3- dichloromethane) to afford the free base of the title compound (40mg, 75%). This was subsequently dissolved in dichloromethane (2 ml) and treated at room temperature with HCl solution (1M in Et_2O, 0.2 ml). The mixture was stirred at room

161

temperature overnight and the solvent was then evaporated to afford the title compound (43 mgs, complete conversion). $M^+ + H = 385$.

^{1}HNMR δ (DMSO, 500 MHz): 0.900 (3H, t), 1.351 (3H, s), 1.524 (4H, m), 1.728 (2H, d), 1.909 (6H, m), 2.341 (3H, s), 2.809 (2H, q), 3.177 (2H, q), 3.329 (2H, t), 3.467 (1H, s br), 3.667 (2H, d), 3.567 (1H, m), 6.805 (1H, m), 6.872 (1H, d), 7.361 (1H, s), 9.461 (1H, t broad), 10.774 (1H, s).

Example 35. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one monohydrochloride (E35)

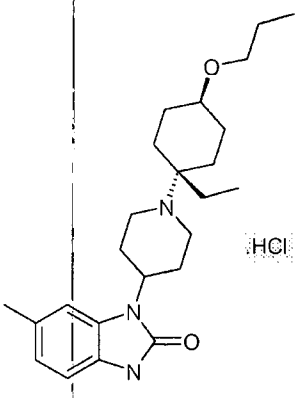


(E35)

(2-Amino-5-methylphenyl){1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D113, 45 mg, 0.128 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and Hunigh base (1.5 eq., 32 microliters) was added. The mixture was then cooled to 0°C and bis(trichloromethyl) carbonate (0.4 eq., 0.05 mmol, 15 mg) was then added at 0°C portionwise. The mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours and then it was quenched with brine, basified to pH=10 and the aqueous obtained was extracted with EtOAc (2x). The organics were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product that was purified by silica chromatography (MeOH-NH_3- dichloromethane) to afford the free base of the title compound (50 mg, complete conversion). This was subsequently dissolved in dichloromethane (2 ml) and treated at room temperature with HCl solution (1M in Et_2O, 0.2 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight, then the solvent was evaporated to afford the title compound (55 mgs, complete conversion). $M^+ + H = 385$.

^{1}HNMR δ (DMSO, 500 MHz): 0.444 (3H, t), 1.287 (5H, m), 1.485 (2H, m), 1.919 (8H, m), 2.326 (3H, s), 2.903 (2H, q), 3.190 (3H, m), 3.376 (2H under the water peak), 3.640 (2H, d), 4.589 (1H, m), 6.793 (1H, d), 6.862 (1H, d), 7.578 (1H, s), 10.203 (1H, t broad), 10.760 (1H, s).

Example 36. trans 6-Methyl-1-[1-(1-ethyl-4-propoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E36)

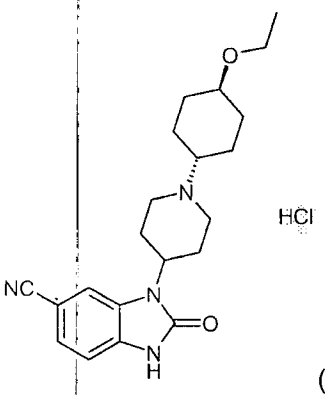


(E36)

A solution of trans 5-methyl-*N*-[1-(1-ethyl-4-propoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,2-benzenediamine (D126, 40mg, 0.1mmol) in dichloromethane (3ml) at 0°C was treated with triphosgene (12mg, 0.04mmol) then diisopropylethylamine (0.03ml, 0.15mmol), and then maintained at 0°C for 30min. The mixture was partitioned between dichloromethane and aqueous sodium bicarbonate. Drying, evaporation and crystallisation from diethyl ether gave the title compound as a free base. This was converted to the hydrochloride salt which was isolated also from diethyl ether, 20mg.

1HNMR (HCl salt) δ (d^6DMSO): 0.85 (3H, t), 1.05 (3H, t), 1.3 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.9 (4H, m), 2.05 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.8 (2H, m), 3.2 (2H, m), 3.6 (2H, m), 4.6 (1H, m), 6.8 (2H, m), 7.35 (1H, s), 9.1 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH+ 400.

Example 37. 3-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile hydrochloride (E37)



(E37)

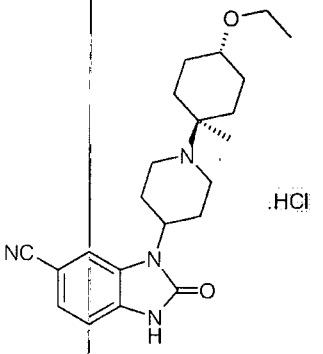
A stirred solution of 4-amino-3-({1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (D128, 120mg, 0.35mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (0.092ml, 0.52mmol) followed by the addition of solid triphosgene (40mg, 0.14mmol) and maintained for 1hr. The mixture was treated with10% Na_2CO_3 solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2x15ml). The combined extract was dried (Na_2SO_4), concentrated under vacuum and the residue

163

was purified using a Waters Xbridge chromatography column, eluting with acetonitrile/water/0.1% formic acid, to afford the free base of the title compound as a white solid (50mg, 39%). This material (85mg) was dissolved in dichloromethane (5ml), treated with 1M HCl/Et_2O (0.2ml) and concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (54mg) MH^+ = 369.

^{1}H NMR δ (d^{6}DMSO, 400MHz): 1.09 (3H, t), 1.10-1.30 (2H, m), 1.47-1.63 (2H, m), 1.92 (2H, br d), 2.05-2.18 (4H, m), 2.71-2.88 (2H, m), 3.18-3.40 (assume 4H, m), 3.4-3.55 (assume 4H, m), 4.57-4.70 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.99 (1H, s), 10.26 (1H, br m), 11.55 (1H, s).

Example 38. 3-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-2-oxo-2, 3-dihydro-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile hydrochloride (E38)



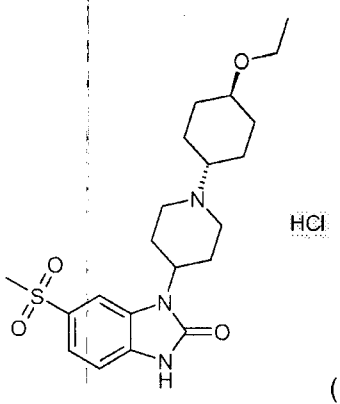
(E38)

A stirred solution of the 4-amino-3-({1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amino)benzonitrile (D130, 60mg, 0.168mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (42µL, 0.252mmol, 32.5mg) followed by solid triphosgene (19mg, 0.067mmol) and maintained at 0°C for 1h. The mixture was treated with aqueous $NaHCO_3$ solution (10ml) and extracted with dichloromethane (2 x 15ml). The combined extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated under vacuum to afford an orange residue. The residue was then purified using a Waters Xbridge chromatography column at high pH to afford the free base of the title compound (24mg, 38%), which was then treated with 1M HCl/diethyl ether (0.25ml) and solvents removed by evaporation to yield the title compound (24mg, 34%) as a white solid.

^{1}H NMR (free base) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.96 (3H, s), 1.21 (3H, t), 1.43-1.71 (6H, m), 1.84-1.94 (4H, m), 2.23-2.30 (4H, m), 3.18 (2H, d) 3.5 (1H, m), 3.52 (2H, q), 4.29 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.4 (1H, d), 7.52 (1H, s), 9.81 (1H, s).

Example 39. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(methylsulfonyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E39)

164

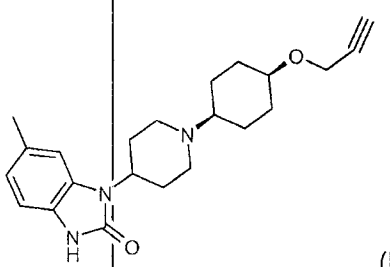


(E39)

A stirred solution of 6-bromo-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (free base of E14) (130mg, 0.31mmol) in DMSO (1ml) at room temperature under argon was treated with sodium methanesulphinate (35mg, 0.34mmol), copper (I) iodide (5.9mg, 0.031mmol) and L-proline sodium salt (8.5mg, 0.062mmol), then heated at 95°C for 18hrs. Further sodium sulphinate (70mg), copper (I) iodide (12mg) and L-proline sodium salt (17mg) were added and the mixture heated at 95°C for an additional 58hrs. The mixture was allowed to cool, then treated with 10% Na_2CO_3 solution (20ml) and EtOAc (25ml), shaken well and filtered through Kieselguhr. The EtOAc layer was isolated, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The residue was purified using a Waters Xbridge chromatography column column, eluting with acetonitrile/water/0.1% formic acid, to afford the free base of the title compound as a white solid (12mg). This was converted to the title compound as a yellow solid. MH+ = 422.

^{1}H NMR (free base) δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.20-1.40 (4H, m), 1.21 (3H, t), 1.80-2.05 (4H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.34-2.52 (assume 5H, m), 3.02-3.12 (assume 2H, m), 3.10 (3H, s), 3.17-3.27 (1H, m), 3.52 (2H, q), 4.23-4.37 (1H, m), 7.24 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 10.20 (1H, br s).

Example 40. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (E40)



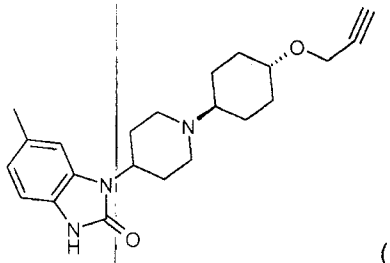
(E40)

A stirred solution of 4-methyl-N^2-{1-[*cis*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D136, 200mg, 0.58mmol) and diisopropylethylamine (200µl) in dichloromethane (10ml) at 0°C under argon was treated with solid triphosgene (0.07mg)

165

and stirred for 2 hours. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with dil. $NaHCO_3$ solution, dried with sodium sulfate and the solvent was removed. The title compound was obtained as a white solid (156mg) from ether. MH^+ = 368.
^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.45 (2H, m), 1.55-1.8 (obs, m), 1.85 (2H, m), 2.02 (2H , m), 2.4 (obs, m), 3.05 (2H, m), 3.75 (1H, m), 4.15 (2H, s), 4.34 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.14 (1H, s), 8.44 (1H, s).

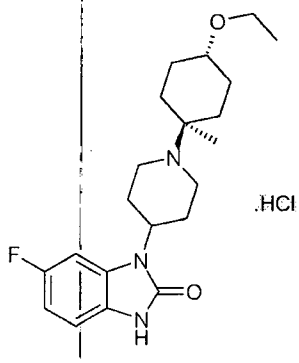
Example 41. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (E41)



(E41)

A stirred solution of 4-methyl-N^2-{1-[*trans*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D137, 280mg) and diisopropylethylamine (0.3ml) in dichloromethane (20ml) at 0°C under argon was treated with solid triphosgene (97mg) and stirred for 1 hour. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with dil. $NaHCO_3$ solution, dried with hydromatrix and the solvent was removed. The residue was chromatographed on silica gel eluted with dichloromethane – methanolic ammonia 0-10%. The title compound was obtained as a white solid (180mg). MH^+ = 368.
^1H NMR δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.2-1.4 (5H, m), 1.8 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.12 (2H , m), 2.4 (8H, m), 3.06 (2H, m), 3.45 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.33 (H, m), 6.83 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.12 (1H, s), 8.17 (1H, s).

Example 42. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E42)



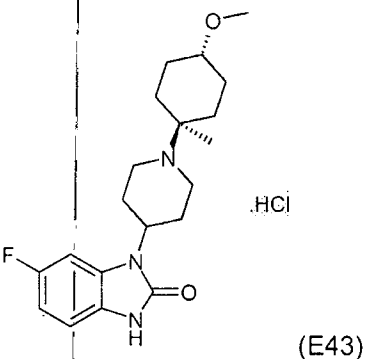
(E42)

166

A stirred solution of (2-amino-5-fluorophenyl){1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D147, 97mg, 0.277mmol) in dichloromethane (7ml) at 0°C under argon was treated with diisopropylethylamine (70µL, 0.415mmol, 53mg) followed by solid triphosgene (33mg, 0.11mmol) and stirred at 0°C for 1h. The mixture was treated with dil. $NaHCO_3$ solution (20ml) and extracted with dichloromethane (2 x 25ml). The combined extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated under vacuum to afford the free base of the title compound. This residue was then treated with Et_2O (5ml) and the resulting precipitate collected as the free base (31mg). This was then treated with 1M HCl/diethyl ether (0.25ml) and stirred for 20 mins, and the solid filtered to yield the title compound (38mg, 33%) as a white solid. MH^+ 376.

^1H NMR (free base) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.94 (3H, s), 1.19-1.26 (4H, m), 1.48-1.52 (2H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.82-1.92 (4H, m), 2.22-2.36 (4H, m), 3.14-3.16 (2H, d), 3.43-3.53 (4H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 6.74- 6.79 (1H), 6.95-7.02 (2H, m), 8.63 (1H, s).

Example 43. 6-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E43)



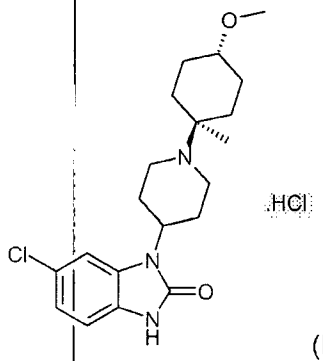
(E43)

Diisopropylethylamine (210µL, 1.23mmol) was added to a solution of (2-amino-5-fluorophenyl){1-[*trans*-4-(methyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D155, 205mg, 0.61mmol) in CH_2Cl_2 (10mL) at room temperature under argon. The reaction was cooled to 0°C and triphosgene (69mg, 0.23mmol) was added portion-wise. The reaction was stirred for 1h before the addition of 2M NaOH (10mL). The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 (20mL) and sat. $NaHCO_3$ (20mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x) and the combined organics were dried and concentrated via rotary evaporation to give a purple solid. This residue was treated with EtOAc-Et_2O (1:1, 4mL) to give a white solid which was azeotroped with toluene (2x5mL) to give the free base of the title compound as a white solid. The free base was treated with MeOH (2mL) and then 1M HCl in Et_2O (0.58mL). The mixture was stirred for 30min and then the solvent was removed by rotary evaporation to give the title compound (103mg, 42%) as a pale yellow solid. MH^+ 362.

167

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6, 400 MHz): 1.22-1.38 (5 H, m), 1.78-2.08 (8 H, m), 2.73-2.88 (2 H, m), 3.07-3.30 (3 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.62-3.71 (2 H, m), 4.62 (1 H, m), 6.79-6.88 (1 H, m), 6.94-7.00 (1 H, m), 7.56 (1 H, m), 9.80 (1 H, m), 10.99 (1 H, s).

Example 44. 6-Chloro-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E44)



(E44)

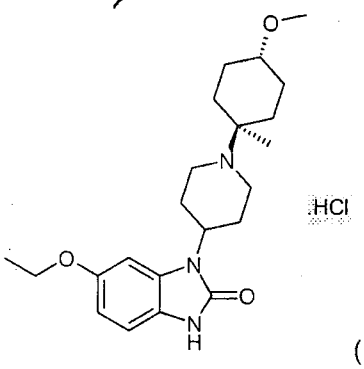
Diisopropylethylamine (290μL, 1.70mmol) was added to a solution of (2-amino-5-chlorophenyl){1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D157, 305mg, 0.87mmol) in CH_2Cl_2 (10mL) at room temperature under argon. The reaction was cooled to 0°C and triphosgene (86mg, 0.29mmol) was added portion-wise. The reaction was stirred for 1h before the addition of 2M NaOH (10mL). The mixture was then diluted with CH_2Cl_2 (20mL) and sat. $NaHCO_3$ (20mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x) and the combined organics were dried and concentrated via rotary evaporation. The crude residue was treated with CH_2Cl_2 and filtered. The solid was triturated with EtOAc to give a pink solid, which was azeotroped with toluene (6x2mL) and then dissolved in hot MeOH-CH_2Cl_2 and the solvent was removed by rotary evaporation. The solid was dissolved a second time in hot MeOH-CH_2Cl_2 and the solvent was removed by rotary evaporation to give the free base of the title compound as an off-white solid. The free base was suspended in MeOH (2mL) and then 1M HCl in Et_2O (0.45mL). The mixture was stirred for 30min and then the solvent was removed by rotary evaporation to give the title compound (92mg, 26%) as a pale pink solid. M(Cl-35)$^+$ 378, M(Cl-37)H$^+$ 380. ^{1}H NMR δ (DMSO-d_6, 400 MHz): 1.24-1.38 (5 H, m), 1.71-1.82 (2 H, m), 1.90-2.08 (6 H, m), 2.67-2.79 (2 H, m), 3.08-3.26 (3 H, m), 3.26 (3 H, s). 3.62-3.31 (2 H, m), 4.49 (1 H, m), 6.98-7.07 (2 H, m), 7.52-7.58 (1 H, m), 9.36 (1 H, m), 11.12 (1 H, s)

Example 45. 6-(Ethyloxy)-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E45)

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Patente de Inencion

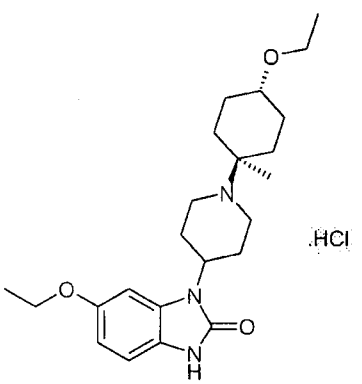
08/ 99632 2/2.



(E45)

Triphoshene (0.082g) was added to a solution of 4-(ethyloxy)-N^2-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D160, 0.26g,), dichloromethane (20ml) and diisopropylethylamine (1ml) stirred at ice bath temperature. The solution was stirred to room temperature overnight then washed with saturated sodium bicarbonate solution and the solvent was removed. The residue was chromatographed on silica gel eluted with 0-10% dichloromethane – methanolic ammonia to give the free base of the title compound as a white solid (0.12g). This was dissolved in dichloromethane, treated with hydrogen chloride in ether and the solvent was removed to give the title compound as a white solid from diethyl ether (0.105g). MH^+ = 388.
^{1}H NMR δ (d^6DMSO, 400 MHz) (free base): 0.93 (3H, s), 1.45-1.7 (~11H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 3.1 (2H, m), 3.3 (obs, m), 4.05 (2H, m), 6.59 (1H, d of d), 6.86 (1H, d), 6.92 (1H, d), 8.65 (1H, s).

Example 46. 6-(Ethyloxy)-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E46)



(E46)

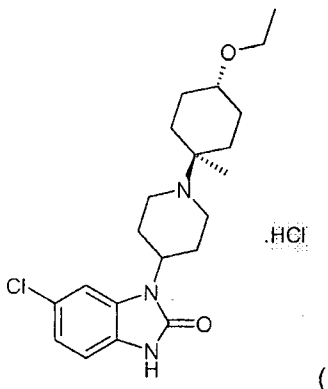
Triphoshene (0.02g) was added to a solution of 4-(ethyloxy)-N^2-{1-[*trans*-1-methyl-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,2-benzenediamine (D162, 0.09g), dichloromethane (10ml) and diisopropylethylamine (1ml) stirred at ice bath temperature. The solution was stirred to room temperature overnight then washed with saturated sodium bicarbonate solution and the solvent was removed. The residue was chromatographed on silica gel

169

eluted with 0-10% dichloromethane – methanolic ammonia to give the free base of the title compound as a oil (0.08g). This was dissolved in dichloromethane, treated with hydrogen chloride in ether and the solvent was removed to give the title compound as a white solid from diethyl ether (0.067g). MH^+ = 402.

^1H NMR δ (d^6DMSO, 250 MHz) (free base): 0.94 (3H, s), 1.22 (3H, t), 1.4-1.7 (obs, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 3.15 (2H, m), 34-3.6 (3H, m), 4.05 (2H, q), 4.25 (1H, m), 6.60 (1H, d of d), 6.80 (1H, d), 7.00 (1H, d), 9.8 (1H, s).

Example 47. 6-Chloro-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E47)



(E47)

Solid-supported diisopropylbenzylamine (293mg, 1.04mmol) was added to a solution of (2-amino-5-chlorophenyl){1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}amine (D164, 139mg, 0.38mmol) in CH_2Cl_2 (10mL) at room temperature under argon. The reaction was cooled to 0°C and triphosgene (42mg, 0.14mmol) was added portion-wise. The reaction was stirred for 2h before the addition of 2M NaOH (10mL). The mixture was then filtered and washed with sat. $NaHCO_3$ solution. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x) and the combined organics were dried (Na_2SO_4) and concentrated via rotary evaporation to give a brown solid. The solid was triturated with EtOAc to give a pale brown solid which was purified by chromatography (amine doped silica, hexane-EtOAc) to give the free base of the title compound as a pale brown solid. The free base was suspended in MeOH (2mL) and then 1M HCl in Et_2O (0.33mL) was added. The mixture was stirred for 30min and then filtered to give the title compound (63mg, 38%) as a pale pink solid.

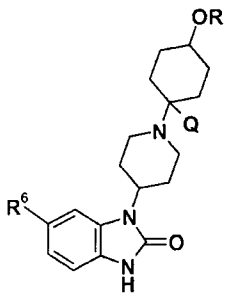
M(Cl-35)$^+$ 392, M(Cl-37)H$^+$ 394.

^1H NMR δ (DMSO-d_6, 400 MHz): 1.10 (3 H, t, *J* 7), 1.28-1.40 (5 H, m), 1.76 (2 H, m), 1.90-2.05 (6 H, m), 2.71 (2 H, m), 3.15 (3 H, m), 3.48 (2 H, q, *J* 7), 3.66 (2 H, m), 4.58 (1 H, m), 7.02 (2 H, m), 7.55 (1 H, s), 9.34 (1 H, m), 11.11 (1 H, s)

170

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a salt or solvate thereof:



(I)

wherein:

- R^6 is selected from hydrogen, cyano, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6}alkoxy, and C_{1-6}alkoxy substituted with one or more fluorine atoms;
- R is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-6}alkyl and C_{2-6}alkynyl, any alkyl or cycloalkyl group being optionally substituted by one or more fluorine atoms; and
- Q is hydrogen or C_{1-6}alkyl.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein R^6 is selected from hydrogen, cyano, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl substituted with one, two or three fluorine atoms, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkoxy, and C_{1-6}alkoxy substituted with one, two or three fluorine atoms.

3. A compound as claimed in claim 2, wherein R^6 is selected from hydrogen, cyano, fluoro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, trifluoromethyl and cyclopropyl.

4. A compound as claimed in any of claims 1-3, wherein R is selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-6}alkyl and C_{2-4}alkynyl, any alkyl or cycloalkyl group being optionally substituted by one, two or three fluorine atoms.

5. A compound as claimed in claim 4, wherein R is selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, CF_3, cyclopropylmethyl, propynyl and cyclobutyl.

6. A compound as claimed in any of claims 1-5, wherein Q is selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl.

7. A compound as claimed in claim 1, which is:

1. 6-Methyl-1-[1-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
2. 6-Methyl-1-[1-(*trans*-4-methoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
3. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
4. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
5. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
6. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
7. 6-Methyl-1-(1-{*trans*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
8. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
9. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
10. 6-Methyl-1-(1-{*cis*-4-[(1-methylethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
11. *cis* -(1-[4-(Ethoxyl)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
12. *trans* 1-(1-[4-(Ethoxyl)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
13. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
14. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
15. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(trifluoromethyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
16. 6-Ethyl-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
17. 6-Cyclopropyl-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
18. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(methyloxy)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
19. *cis*-1-{1-[4-(Ethoxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
20. *trans*-1-{1-[4-(Ethoxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
21. 6-Methyl-1-[1-(4-trifluoromethoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

22. 1-(1-{*cis*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
23. 1-(1-{*trans*-4-[(Cyclopropylmethyl)oxy]cyclohexyl}-4-piperidinyl)-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
24. *trans*-6-Methyl-1-[1-(4-cyclopropyloxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
25. *cis* -1-(1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
26. *trans*-1-(1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
27. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
28. 6-Ethyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
29. 6-Cyclopropyl-1-{1-[*trans*-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
30. *cis*-1-{1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
31. *trans*-1-{1-[4-(Propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-[(trifluoromethyl)oxy]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
32. 1-{1-[*cis*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
33. 1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
34. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
35. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(propyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
36. *trans*-6-Methyl-1-[1-(1-ethyl-4-propoxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
37. 3-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile
38. 3-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-2-oxo-2, 3-dihydro-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrile
39. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-(methylsulfonyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
40. 6-Methyl-1-{1-[*cis*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
41. 6-Methyl-1-{1-[*trans*-4-(2-propyn-1-yloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
42. 1-{1-[*trans*-4-(Ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-6-fluoro-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

173

43. 6-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
44. 6-Chloro-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
45. 6-(Ethyloxy)-1-{1-[*trans*-1-methyl-4-(methyloxy)cyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
46. 6-(Ethyloxy)-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one
47. 6-Chloro-1-{1-[*trans*-4-(ethyloxy)-1-methylcyclohexyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

or a salt or solvate thereof.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound claimed in any one of claims 1 to 7 and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A compound as claimed in any one of claim 1 to 7 for use in therapy.

10. A compound as claimed in any one of claims 1 to 7 for use in the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M_1 receptor.

11 A compound as claimed in any one of claims 1 to 7 for use in the treatment of a psychotic disorder or cognitive impairment.

12. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M_1 receptor.

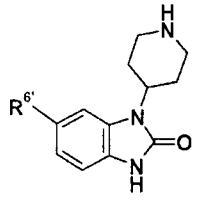
13. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder or cognitive impairment.

14. A method of treating a condition which requires agonism of a muscarinic M_1 receptor, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 7.

15. A method of treating a psychotic disorder or cognitive impairment, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound as claimed in any of claims 1 to 7.

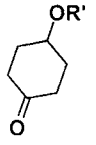
16. A process for preparing a compound as claimed in claim 1, which process is selected from:

(i) process (A1), which comprises coupling a compound of formula (II)



(II)

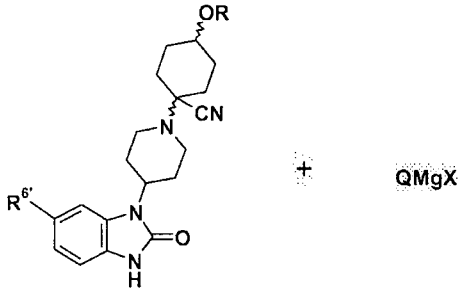
wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, with a compound of formula (III):



(III)

wherein R' is a group R as defined in claim 1, or a group convertible to R, under conditions suitable for reductive alkylation;

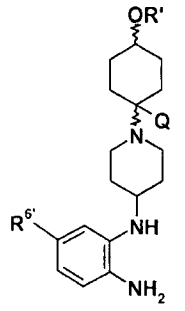
(ii) process (A2), which comprises reacting a compound of formula (II) as defined for process (A1), with a compound of formula (III) as defined for process (A1), in the presence of a source of cyanide to form the cyano intermediate (XXXX):



(XXXX)

wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, R' is a group R as defined in claim 1, or a group convertible to R, Q is C_{1-6}alkyl, and X is bromo, iodo or chloro, under conditions suitable for Grignard reactions;

(iii) process (B), which comprises reacting a compound of formula (IV):



(IV)

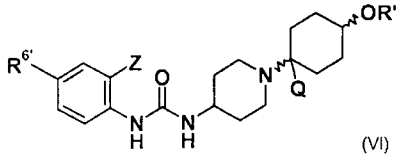
wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, R' is a group R as defined in claim 1, or a group convertible to R, Q is as defined in claim 1, with a compound of formula (V):



(V)

wherein X and Y both represent leaving groups optionally in an inert solvent, optionally in the presence of a base, and optionally with heating;

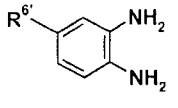
(iv) process (C), which comprises treatment of a compound of formula (VI):



(VI)

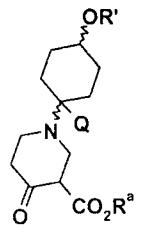
wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, R' is a group R as defined in claim 1, or a group convertible to R, Q is as defined in claim 1, and Z is a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate, with a palladium or copper catalyst (VII) to effect an intramolecular cyclisation;

(v) process (D), which comprises coupling a compound of formula (VIII):



(VIII)

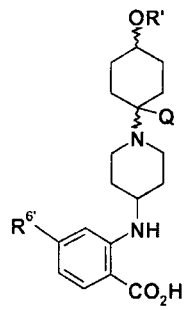
wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, with a compound of formula (IX):



(IX)

wherein R' is a group R as defined in claim 1, or a group convertible to R, Q is as defined in claim 1, and R^a is C_{1-5}alkyl, by heating in an inert solvent, for example xylene, followed by reduction of the piperidine double bond;

(vi) process (E), which comprises reaction of a compound of formula (X):

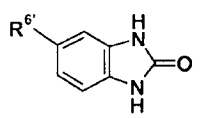


(X)

wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, R' is a group R as defined in claim 1, or a group convertible to R, Q is as defined in claim 1, with a reagent/combination of reagents to effect a Curtius rearrangement of compound (X), followed by intramolecular cyclisation;

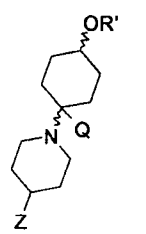
and

(vii) process (F), which comprises coupling a compound of formula (XI):



(XI)

wherein $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, with a compound of formula (XII):



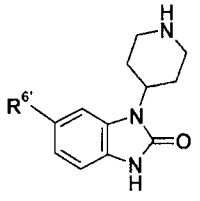
(XII)

wherein R' is a group R as defined in claim 1, or a group convertible to R, Q is as defined in claim 1, and Z is hydroxy or a leaving group under alkylation or Mitsunobu reaction conditions;

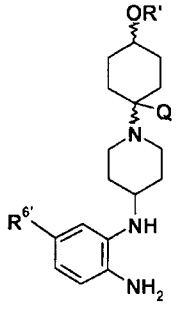
and optionally thereafter, for any of the above processes:

- removing any protecting groups; and/or
- converting a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof to another compound of formula (I) or a salt or solvate thereof.

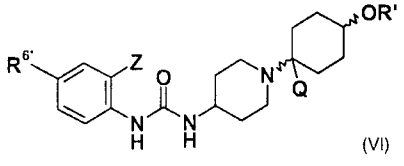
17. A compound of formula (II) or a salt or solvate thereof, or formula (IV) or a salt or solvate thereof or formula (VI) or a salt or solvate thereof, or formula (X) or a salt or solvate thereof:



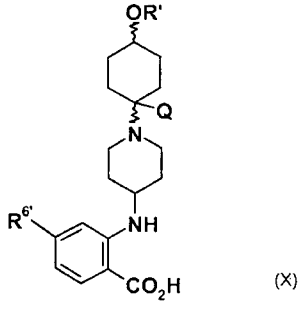
(II)



(IV)



(VI)



(X)

wherein in each of formula (II), formula (IV), formula (VI), and formula (X), $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6, and Z is a leaving group.

178

Compuestos que tienen actividad en el receptor M_1 y sus usos en medicina

Esta invención se refiere nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular como agentes antipsicóticos.

Los receptores muscarínicos de acetilcolina son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico. Se han clonado cinco subtipos de receptores muscarínicos, de M_1 a M_5. El receptor muscarínico M_1 se expresa predominantemente en la corteza cerebral y en el hipocampo, aunque también se expresa en la periferia, por ejemplo, en glándulas exocrinas.

Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente M_1, juegan un papel crítico en la mediación de procesos cognitivos superiores. Algunas enfermedades asociadas con deterioros cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer, van acompañadas de pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal. Además, en modelos animales, el bloqueo o lesión de rutas colinérgicas centrales tiene como resultado déficits cognitivos profundos.

La terapia de reemplazo colinérgico se ha basado en gran medida en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para prevenir la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han mostrado eficacia contra la declinación cognitiva sintomática en medicina, pero producen efectos secundarios resultantes de la estimulación de receptores muscarínicos periféricos incluyendo la alteración de la motilidad gastrointestinal y náuseas.

La hipótesis de dopamina de la esquizofrenia sugiere que un exceso de estimulación dopaminérgica es responsable de los síntomas positivos de la enfermedad, de aquí la utilidad de los antagonistas del receptor de dopamina para reducir los síntomas psicóticos. Sin embargo, los antagonistas convencionales del receptor de dopamina pueden producir efectos secundarios extrapiramidales (EPS) en los pacientes, incluyendo temblores y discinesias tardías.

Se han buscado agonistas del receptor M_1 para el tratamiento sintomático de la declinación cognitiva. Más recientemente, varios grupos han demostrado que los agonistas de los receptores muscarínicos presentan un perfil de tipo antipsicótico atípico en una serie de paradigmas preclínicos. El agonista muscarínico xanomelina revierte varios comportamientos dirigidos por la dopamina,

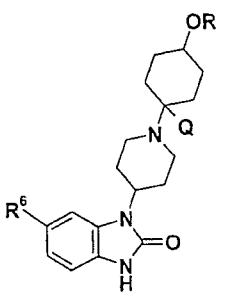
179

incluyendo la locomoción inducida por anfetamina en ratas, la escalada inducida por apomorfina en ratones, el giro dirigido por agonistas de dopamina en ratas con lesiones unilaterales en 6-OH-DA y el impulso de desplazamiento inducido por anfetamina en monos (sin propensión a EPS). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, la estimulación celular por dopamina y la evitación condicionada e induce la expresión de *c-fos* en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el estriado en ratas. Todos estos datos sugieren un perfil de tipo antipsicótico atípico.

También se ha demostrado que la xanomelina reduce síntomas psicóticos tales como suspicacia, alucinaciones y delirios en pacientes de Alzheimer. Sin embargo, la naturaleza relativamente no selectiva del compuesto produce efectos secundarios colinérgicos periféricos limitantes de la dosis.

Se conocen ciertos agonistas del receptor M_1, por ejemplo en el documento PCT/GB2006/003585. Ahora se ha descubierto un nuevo grupo de compuestos que son agonistas del receptor M_1.

En un primer aspecto de la misma, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:

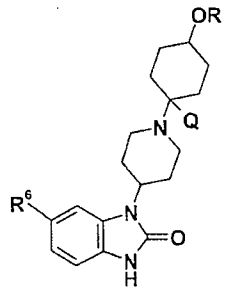


(I)

en la que:

- R^6 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilsulfonilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor;
- R se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y
- Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que:

R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor;

R se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y

Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C_{1-6} se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 1-metiletil-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que contiene al menos tres, y como máximo seis, átomos de carbono en

481

el anillo. Los ejemplos de "cicloalquilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en este documento, el término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquinilo C_{2-6} se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y al menos dos, y como máximo seis, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquinilo" como se usa en este documento incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Como se usa en este documento, el término "halógeno" (o la forma abreviada "halo") se refiere a los elementos flúor (que puede abreviarse como "fluoro" o "F"), cloro (que puede abreviarse como "cloro" o "Cl"), bromo (que puede abreviarse como "bromo" o "Br") y yodo (que puede abreviarse como "yodo" o "I"). Son ejemplos de halógenos flúor, cloro y bromo.

Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. El disolvente usado puede ser agua y el solvato puede denominarse también hidrato.

Como se usa en este documento, el término "sustituido" se refiere a sustitución con el sustituyente o sustituyentes indicados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, puede haber 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes sobre un grupo sustituido dado. Por ejemplo, si R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}, puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos flúor; y si R^6 es un grupo alcoxi C_{1-6}, puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos fluoro. Por ejemplo, R^6 puede ser un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con 3 grupos flúor; y R^6 puede ser un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con 3 grupos flúor. Por ejemplo, R^6 puede ser CF_3. Análogamente, si R es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos flúor, puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos flúor; y si R es un grupo cicloalquilo C_{3-6}, puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos flúor. Por ejemplo, R puede ser un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con 3 grupos flúor; y R puede ser un grupo cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 3 grupos flúor. Por ejemplo, R puede ser CF_3 o CH_2F.

En una realización de la invención, R^6 se selecciona entre hidrógeno,

182

halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización, R^6 es ciano.

En una realización de la invención, R^6 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3} sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-4}, alquilsulfonilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización, R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3} sustituido con uno o dos átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-4}, alquilsulfonilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización de la invención, R^6 se selecciona entre halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización de la invención, R^6 se selecciona entre hidrógeno, ciano, flúor, bromo, metilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, trifluorometilo y ciclopropilo.

En una realización de la invención, R^6 se selecciona entre flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo. En una realización más de la invención, R^6 se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo. Por ejemplo, R^6 es metilo.

En una realización, R se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R se selecciona entre alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-3} y alquinilo C_{2-4}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R es alquinilo C_{2-6}. En una realización, R es alquinilo C_{2-4}. En una realización, R es propinilo.

En una realización más de la invención, R se selecciona entre alquilo C_{1-3} y cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo (por

ejemplo cualquier grupo alquilo) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización más, R se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilmetilo. En una realización, R se selecciona entre metilo, etilo, propilo e isopropilo.

En una realización de la invención, R se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, estando cualquier grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización de la invención, R se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-4}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización más, R se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, CF_3, ciclopropilmetilo, propinilo y ciclobutilo.

En una realización de la invención, Q se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6}. En una realización más, Q se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo. En una realización, Q representa hidrógeno o metilo. En una realización, Q es hidrógeno.

En una realización la sal o solvato del compuesto de fórmula (I) es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

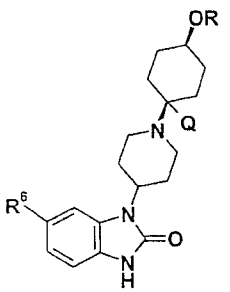
Se entenderá que para su uso en medicina, las sales de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas resultarán evidentes para los especialistas en la técnica e incluyen por ejemplo sales mono- o di-básicas formadas con ácido inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, sulfámico, fosfórico, yodhídrico, fosfórico o metafosfórico; y con ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, (1S)-(-)-10-canforsulfónico, (1S)-(+)-10-canforsulfónico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-1,3-disulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico. Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo oxalatos, por ejemplo en el aislamiento

de los compuestos de fórmula (I) y se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de su base libre o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, particularmente las sales monohidrocloruro, monoformiato o monotrifluoroacetato.

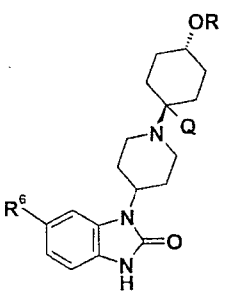
Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con menos de uno (por ejemplo, 0,5 equivalentes de un ácido dibásico) o uno o más equivalentes de un ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de los mismos.

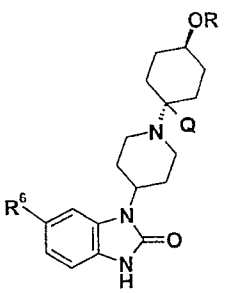
Se entenderá que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas isoméricas *cis o trans* (el gurpo OR en el anillo de ciclohexano respecto al sustituyente piperidina).

Forma *cis*:



Se entenderá que la forma *trans* puede dibujarse de las siguientes maneras diferentes, aunque las dos representan la misma forma isomérica:



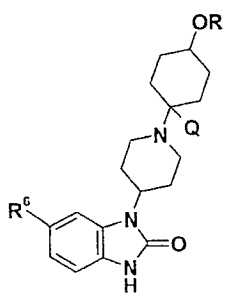


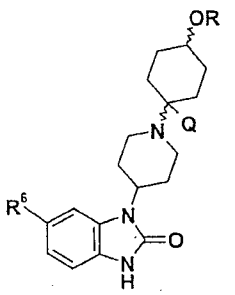
Los isómeros individuales (*cis y trans*) y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los isómeros pueden separarse uno del otro por los métodos habituales o por los métodos detallados para los compuestos de ejemplo que se muestran a continuación. Cualquier isómero dado puede obtenerse también por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención se extiende también a cualquier forma tautomérica y mezclas de las mismas.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) son isómeros *trans*.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son isómeros *cis*.

Las mezclas de compuestos *cis- y trans-*, o compuestos en los que no se ha determinado la conformación cis/trans, se dibujan en este documento como se muestra a continuación:





Los compuestos de acuerdo con la invención incluyen aquellos ejemplificados específicamente en la sección de Ejemplos y mencionados posteriormente en este documento incluyendo, sin limitación:

cis-6-Metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

trans-6-Metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

1-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

6-Metil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

6-Metil-1-(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

6-Metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

6-Metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

6-Metil-1-(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

o una sal o solvato de los mismos, por ejemplo la sal hidrocloruro, la sal

trifluoroacetato o la sal formiato.

En una realización, la sal de un compuesto mostrado anteriormente es una sal farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de la presente invención incluyen:

1. 6-Metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
2. 6-Metil-1-[1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
3. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
4. 1-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
5. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
6. 6-Metil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
7. 6-Metil-1-(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
8. 6-Metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
9. 6-Metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
10. 6-Metil-1-(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
11. *cis*-(1-[4-(Etoxil)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
12. *trans*-1-(1-[4-(Etoxil)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
13. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
14. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
15. 1-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
16. 6-Etil-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

17. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
18. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(metiloxi)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
19. *cis*-1-{1-[4-(Etoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
20. *trans*-1-{1-[4-(Etoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
21. 6-Metil-1-[1-(4-trifluorometoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
22. 1-(1-{*cis*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
23. 1-(1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
24. *trans*-6-Metil-1-[1-(4-ciclopropiloxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
25. *cis*-1-(1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
26. *trans*-1-(1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
27. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
28. 6-Etil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
29. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
30. *cis*-1-{1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
31. *trans*-1-{1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
32. 1-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
33. 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
34. 6-Metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-

188

bencimidazol-2-ona

35. 6-Metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

36. *trans*-6-Metil-1-[1-(1-etil-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

37. 3-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo

38. 3-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo

39. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

40. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

41. 6-Metil-1-{1-[*trans*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

42. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

43. 6-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

44. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

45. 6-(Etiloxi)-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

46. 6-(Etiloxi)-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

47. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

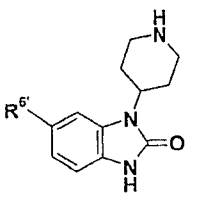
y sales y solvatos de los mismos, por ejemplo la sal hidrocloruro, la sal trifluoroacetato o la sal formiato.

Los especialistas en la técnica entenderán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I), que pueden prepararse antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica por sí mismos, pero, en ciertos casos, pueden administrarse por vía oral o parenteral y metabolizarse posteriormente en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados pueden describirse, por lo tanto,

como "profármacos". Además, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados protegidos y profármacos de compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención. Se describen ejemplos de grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención en Drugs of Today, Volumen 19, Número 9, 1983, pág. 499 - 538 y en Topics in Chemistry, Capítulo 31, pág. 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (las descripciones de estos documentos se incorporan a este documento como referencia). Además, los especialistas en la técnica entenderán que ciertos restos, conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como describe H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (la descripción de este documento se incorpora a este documento como referencia) pueden situarse sobre las funcionalidades apropiadas cuando dichas funcionalidades están presente dentro de los compuestos de la invención. Los profármacos adecuados para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fosfato, nitro ésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

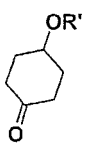
En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso general (A1) para preparar compuestos de fórmula (I) en la que Q = H, comprendiendo dicho proceso:

acoplar un compuesto de fórmula (II):



(II)

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

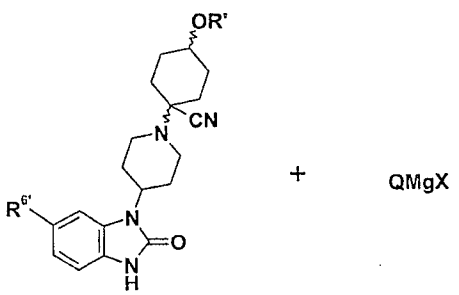
en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, y R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R.

La reacción se realiza en condiciones adecuadas para alquilación reductora. La reacción de alquilación reductora se realiza típicamente usando

triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano, opcionalmente en presencia de trietilamina, y opcionalmente en presencia de tetraisopropóxido de titanio. Como alternativa, puede usarse cianoborohidruro sódico como reactivo reductor en disolventes tales como metanol o etanol, o la alquilación reductora puede realizarse en condiciones de hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio. En otra variación, los compuestos (II) y (III) pueden condensarse en condiciones deshidratantes, por ejemplo tamices moleculares o sulfato de magnesio, y la imina o enamina resultante reducirse usando por ejemplo borohidruro sódico o por hidrogenación catalítica.

Esta reacción puede generar una mezcla de isómeros *cis y trans* que pueden separarse por cromatografía o cristalización.

Es necesaria una modificación del proceso general (A1) en la que Q es alquilo C_{1-6}. De esta manera, en el proceso general (A2), un compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una fuente de cianuro, por ejemplo acetona o cianohidrina, para formar el intermedio de ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard alquílico QMgX para formar compuestos de fórmula (I) en la que Q es alquilo C_{1-6}.



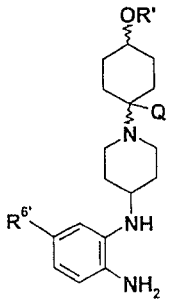
(XXXX)

donde $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, y R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, Q es alquilo C_{1-6} y X es bromo, yodo o cloro.

Esta reacción puede generar una mezcla de isómeros *cis y trans* que puede separarse por cromatografía o cristalización.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso general (B) para preparar compuestos de fórmula (I), comprendiendo dicho proceso:

acoplar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

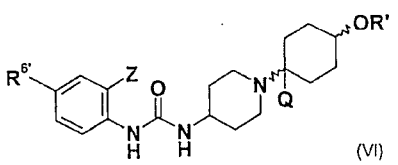
en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido anteriormente, y X e Y representan ambos grupos salientes. X e Y pueden ser iguales o diferentes y son ejemplos Cl, PhO, EtO, imidazol. Cuando X e Y son ambos Cl, es decir fosgeno, este reactivo puede generarse *in situ* por ejemplo a partir de difosgeno o trifosgeno.

La reacción anterior se realiza usando metodología convencional, por ejemplo haciendo reaccionar la diamina (IV) con el reactivo (V) en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano o tolueno, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato potásico, y opcionalmente con calentamiento.

Se entenderá que los compuestos de fórmula (IV) pueden ser isómeros *cis o trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si fuera necesario, la separación de isómeros *cis y trans* puros después de la reacción con (V) puede realizarse por cromatografía o cristalización.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso general (C) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:

tratamiento de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

con un catalizador de paladio o cobre (VII) para realizar una ciclación intramolecular; en la que R es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido

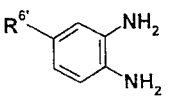
anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido anteriormente, y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato.

La reacción de ciclación puede realizarse usando diversos reactivos de paladio o cobre como se describe en la bibliografía (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535, o JACS, 2002, 124, 7421).

Se entenderá que los compuestos de fórmula (VI) pueden ser isómeros *cis o trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si fuera necesario, la separación de isómeros *cis y trans* puros después de la ciclación intramolecular puede realizarse por cromatografía o cristalización.

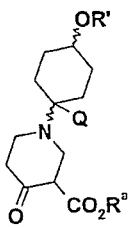
En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso general (D) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:

acoplar un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IX)



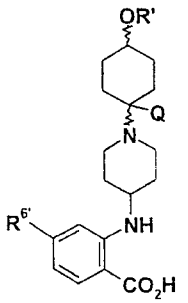
(IX)

en la que R^6 es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido anteriormente, y R^a es un grupo alquilo C_{1-5}.

Las reacciones de condensación y ciclación pueden realizarse en condiciones de reacción similares a las descritas en la bibliografía para un proceso análogo (véase, por ejemplo, el documento US 3161645) (por ejemplo, calentando en un disolvente inerte tal como xileno) seguido de reducción del doble enlace de la piperidina usando por ejemplo hidrogenación catalítica sobre paladio o níquel Raney.

Se entenderá que los compuestos de fórmula (IX) pueden ser isómeros *cis o trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si fuera necesario, la separación de los isómeros *cis y trans* puros después de la ciclación intramolecular puede realizarse por cromatografía o cristalización.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso general (E) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:
reacción de un compuesto de fórmula (X)



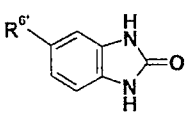
(X)

en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, y Q es como se ha definido anteriormente; con difenilfosforilazida u otro reactivo/combinación de reactivos para realizar la redisposición de Curtius del compuesto (X), seguido de ciclación intramolecular.

La redisposición de Curtius se realiza típicamente mezclando los dos reactivos en un disolvente inerte tal como tolueno, opcionalmente con calentamiento.

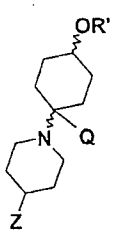
Se entenderá que los compuestos de fórmula (X) pueden ser isómeros *cis o trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si fuera necesario, la separación de los isómeros *cis y trans* puros después de la ciclación intramolecular puede realizarse por cromatografía o cristalización.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso general (F) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:
acoplar un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

con un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido anteriormente, y Z es hidroxi o un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo, o alquil/aril sulfonato.

La reacción de alquilación puede realizarse en condiciones convencionales de alquilación (Z = un grupo saliente) o reacción de Mitsunobu (Z = OH). Usando condiciones de alquilación convencionales, el intermedio de bencimidazolona (XI) puede desprotonarse usando una base tal como hidruro sódico en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, y después tratarse con el reactivo de alquilación (XII), opcionalmente con calentamiento. La reacción de Mitsunobu con (XII) Z = OH puede realizarse usando condiciones convencionales, por ejemplo trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato en un disolvente inerte tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Se entenderá que los compuestos de fórmula (X) pueden ser isómeros *cis o trans* puros, o una mezcla de isómeros. Si fuera necesario, la separación de los isómeros *cis y trans* puros después de la ciclación intramolecular puede realizarse por cromatografía o cristalización.

La conversión de $R^{6'}$ en R^6 o las interconversiones de R^6 pueden realizarse como se indica a continuación.

Por ejemplo, cuando $R^{6'}$ es un halógeno, puede convertirse en un grupo alcoxi, trifluorometilo o metilsulfonilo mediante una reacción catalizada por cobre, usando un alcohol, fluorosulfonil(difluoro)acetato de metilo o metanosulfinato sódico, respectivamente. También puede convertirse en un grupo alquilo con un reactivo organometálico, por ejemplo un alquilestannano.

Como otro ejemplo, cuando $R^{6'}$ es hidroxi, puede convertirse en alcoxi por reacción con un haluro de alquilo o sulfonato, o en trifluorometoxi por conversión en xantano seguido de oxidación en presencia de ión fluoruro.

Como otro ejemplo más, cuando $R^{6'}$ es metilo, puede convertirse en trifluorometilo por cloración o bromación seguido de desplazamiento de los halógenos introducidos con fluoruro.

La conversión de R' en R o las interconversiones de R pueden realizarse como se indica a continuación.

Por ejemplo, cuando R' es bencilo, el grupo bencilo puede retirarse usando metodología convencional, por ejemplo hidrogenación catalítica sobre paladio sobre carbono, para proporcionar el alcohol. La alquilación del alcohol resultante usando

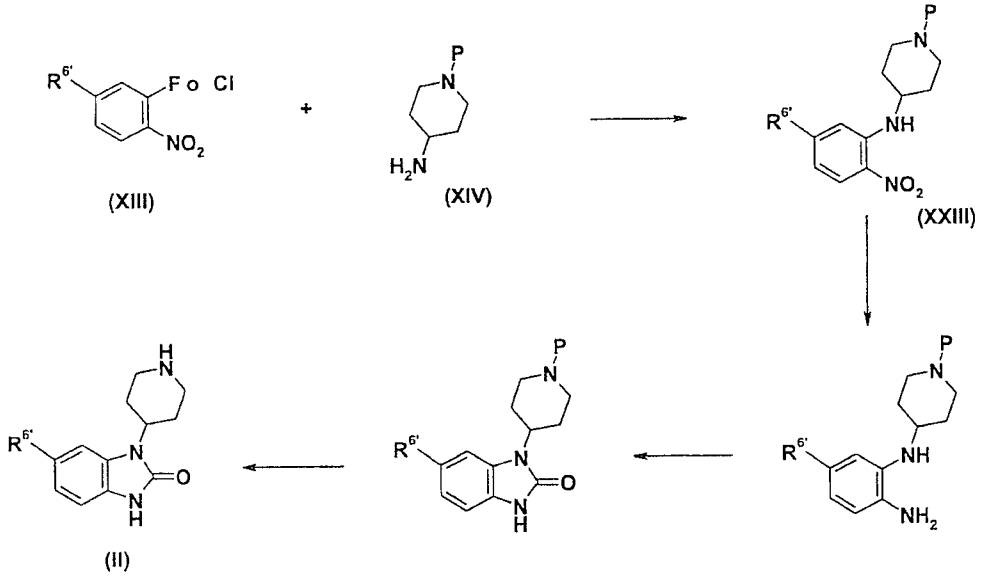
una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico, y un agente de alquilación C_{1-6}, por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de propilo, dará el producto deseado. Se entenderá que puede ser necesaria la protección de cualquier funcionalidad NH presente en la molécula.

Como otro ejemplo, cuando R es metilo, el grupo metilo puede retirarse por tratamiento con un agente de desalquilación tal como tribromuro de boro para dar el intermedio de alcohol, que puede alquilarse de una manera similar a la descrita anteriormente. Como alternativa, el intermedio de alcohol puede convertirse en un compuesto en el que R es trifluorometilo por conversión en el xantano seguido de oxidación en presencia de ión fluoruro.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen en general en la bibliografía o pueden prepararse mediante varios procesos diferentes, por ejemplo:

(a) desplazamiento de un intermedio de orto-fluoro u orto-cloro nitrobenceno (XIII) con la amina (XIV), en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, y P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, para dar (XXIII), seguido de reducción del grupo nitro, ciclación usando fosgeno o un equivalente de fosgeno, y desprotección del nitrógeno de la piperidina usando condiciones bibliográficas convencionales (Esquema 1).

Esquema 1.

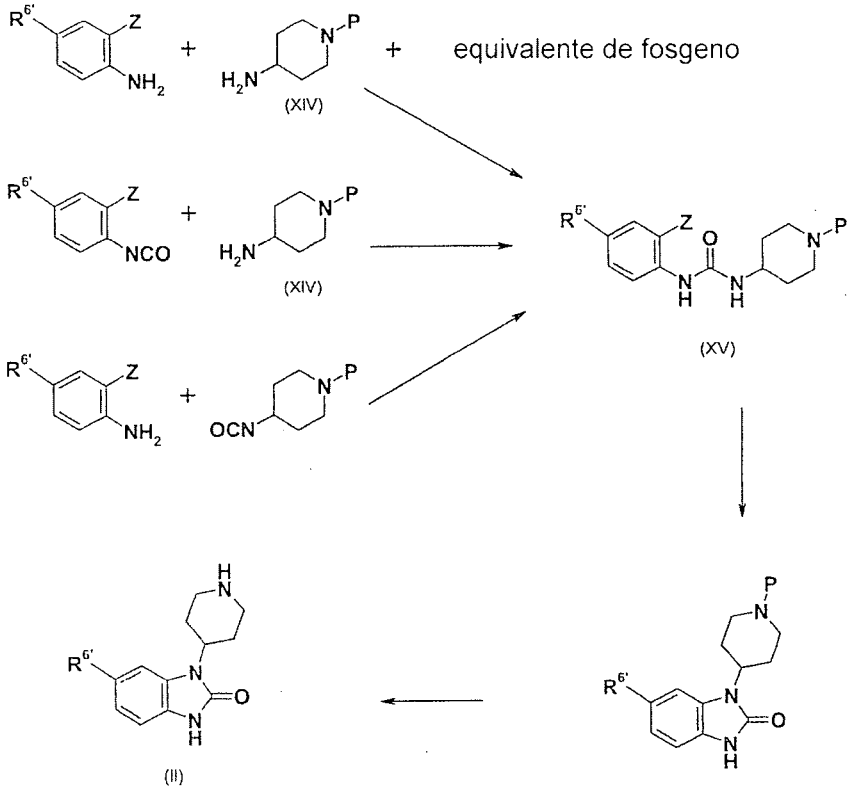


Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. El compuesto (XIV) en el que P = Boc

está disponible en el mercado.

(b) ciclación catalizada por metal de un intermedio (XV) seguido de desprotección del nitrógeno de la piperidina, en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato. Las condiciones de reacción para la ciclación catalizada por metal se resumen en el Proceso C. La urea (XV) puede prepararse usando cualquiera de los métodos convencionales para formación de urea como se ilustra en el Esquema 2. Los materiales de partida para este proceso están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando metodología convencional.

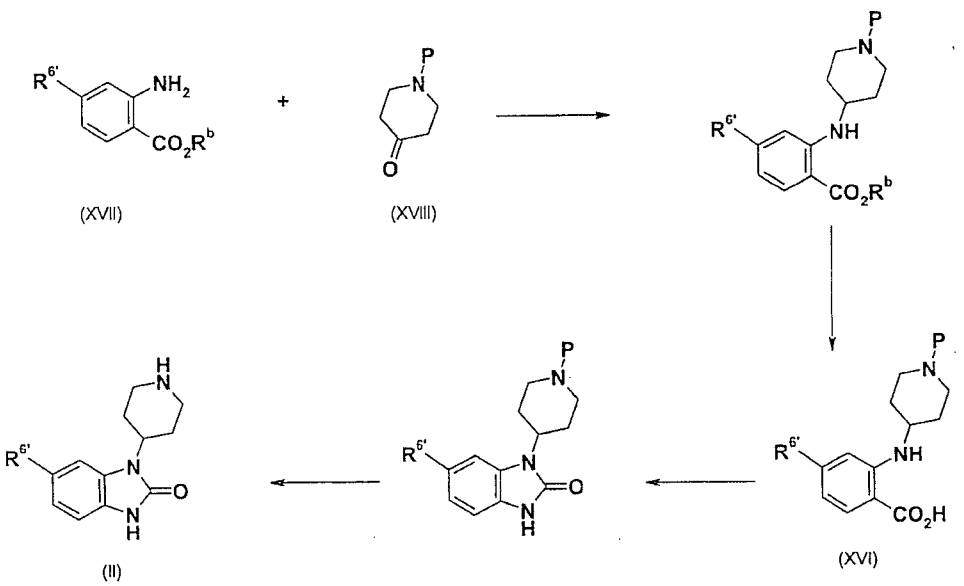
Esquema 2.



(c) redisposición de Curtius de un intermedio (XVI), en el que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, y R^b representa H o un grupo alquilo C_{1-5}, por ejemplo metilo o etilo, seguido de ciclación intramolecular y desprotección del nitrógeno de la piperidina (Esquema 3). Los materiales de partida ácido o éster

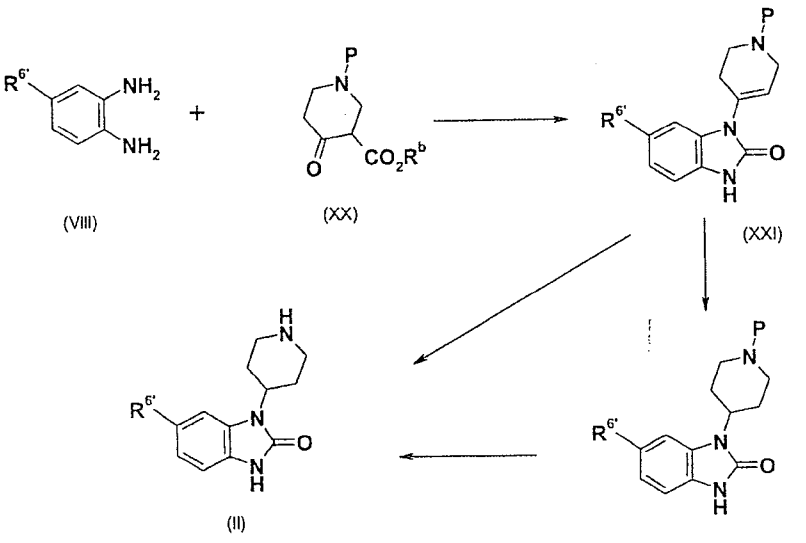
antranílico (XVII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. El material de partida piperidona (P = Boc o bencilo) está disponible en el mercado. La redisposición de Curtius puede realizarse usando las condiciones descritas en el proceso E.

Esquema 3.



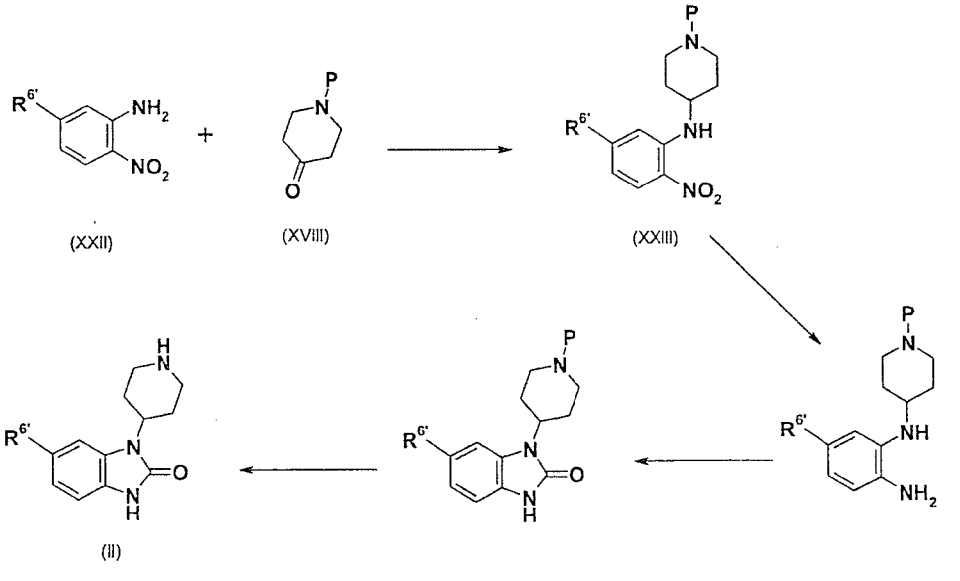
(d) Condensación de una ortofenilendiamina (VIII) con una 3-alcoxicarbonil-4-piperidona (XX), en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo y R^b es un grupo alquilo C_{1-5} (Esquema 4), por calentamiento en un disolvente inerte a una temperatura elevada, para dar el intermedio de tetrahidropiridina (XXI). La hidrogenación del doble enlace y la desprotección del nitrógeno de la piperidina pueden realizarse por separado o simultáneamente dependiendo de la naturaleza precisa del grupo protector P, para dar el producto deseado (II). Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. Los compuestos de fórmula (XX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional.

Esquema 4.



(e) Alquilación reductora de una orto nitroanilina (XXII) con una 4-piperidona N-protegida (XVIII), en la que R^6 es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, y P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, usando por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico para dar el intermedio (XXIII). La reducción del grupo nitro, seguido de ciclación y desprotección como se ha descrito anteriormente en este documento, proporciona el producto deseado (II) (Esquema 5). Los compuestos de fórmula (XXII) y (XVIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional

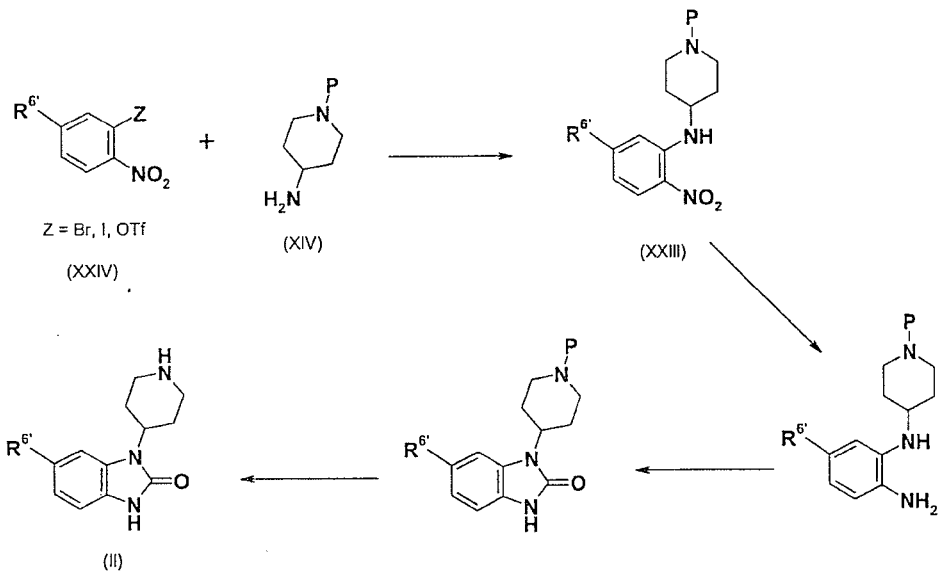
Esquema 5.



(f) reacción catalizada por metal entre la amina (XIV) y un compuesto de

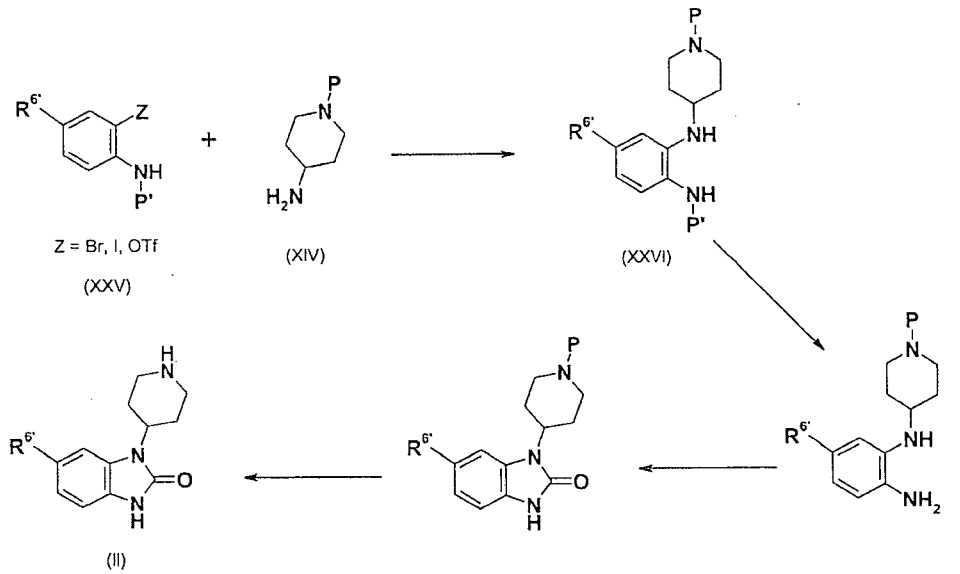
nitrobenceno (XXIV) adecuadamente sustituido en el que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato (Esquema 6). Este proceso genera intermedios de fórmula (XXIII) y las reacciones posteriores son similares a las del Esquema 5. Los compuestos de fórmula (XXIV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología conocida. El compuesto (XIV) en el que P = Boc está disponible en el mercado.

Esquema 6.



(g) reacción catalizada por metal entre la amina (XIV) y la anilina protegida (XXV), en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, P y P' representan independientemente un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato, para dar el intermedio (XXVI) (Esquema 7). La desprotección de la anilina seguida de la misma secuencia de reacción que en el Esquema 6 da el intermedio deseado (II). Los compuestos de fórmula (XXV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología conocida, por ejemplo halogenación en orto respecto al grupo anilina opcionalmente protegido. El compuesto (XIV) en el que P = Boc está disponible en el mercado.

Esquema 7.

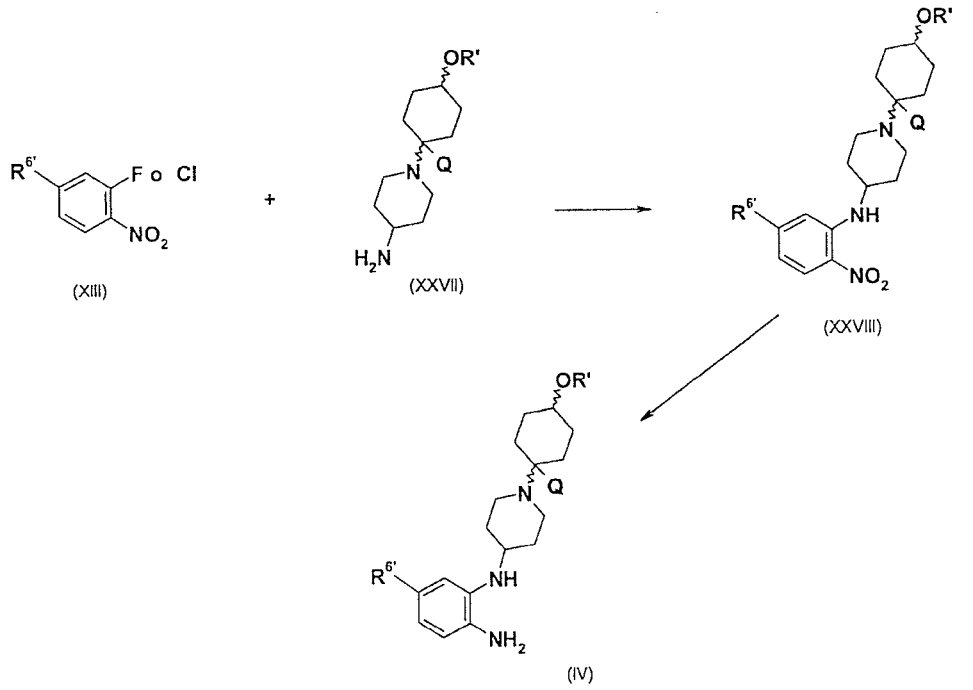


Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por metodología convencional de la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse por numerosos procesos diferentes, por ejemplo

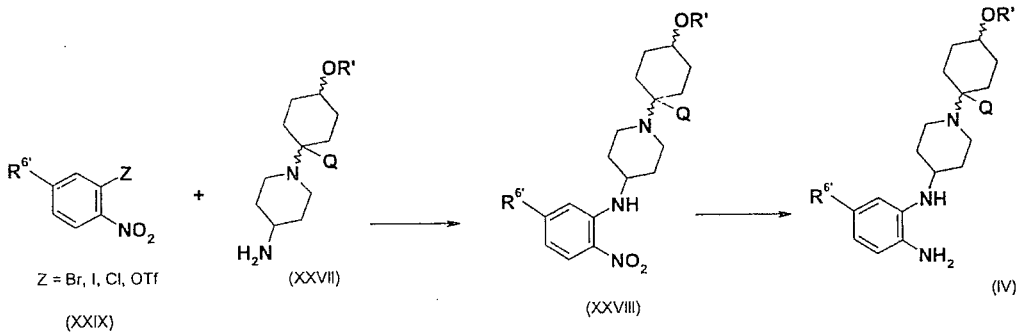
(h) desplazamiento de un intermedio de orto-fluoro u orto-cloro nitrobenceno (XIII) con la amina (XXVII) en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, y Q es como se ha definido anteriormente, para dar el compuesto (XXVIII) seguido de reducción del grupo nitro usando condiciones convencionales, por ejemplo hidrogenación sobre paladio o níquel Raney (Esquema 8). Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

Esquema 8.



(i) reacción catalizada por metal de la amina (XXVII) con el nitrobenceno sustituido en orto (XXIX), en el que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, y Q es como se ha definido anteriormente, para dar el compuesto (XXVIII) (Esquema 9) seguido de las mismas reacciones ilustradas en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula (XXIX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

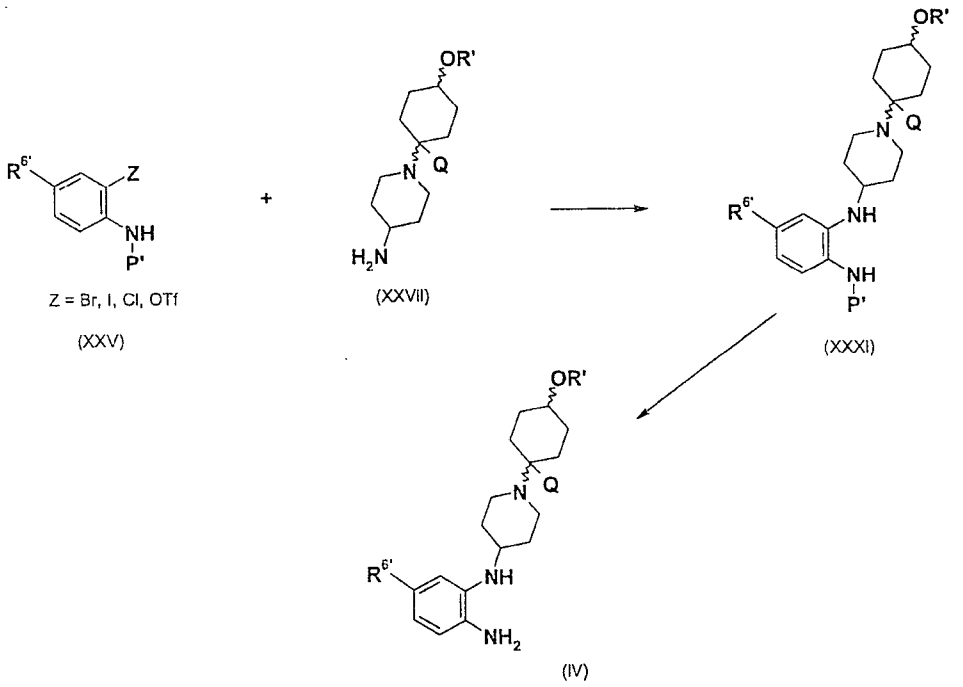
Esquema 9.



(j) reacción catalizada por metal de la amina (XXVII) con el derivado de anilina protegido (XXV), en el que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se

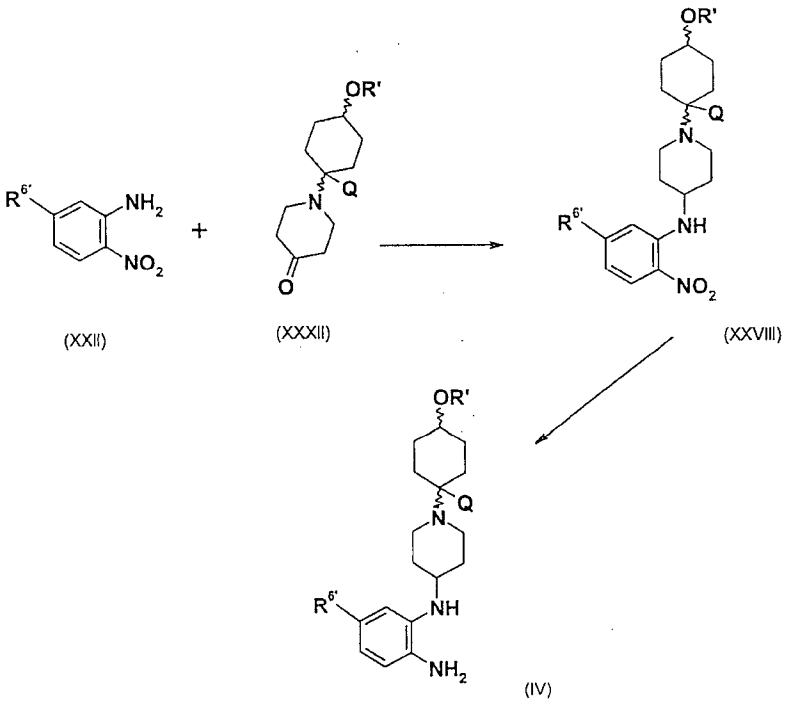
ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, y Q es como se ha definido anteriormente, y P' representa un grupo protector de nitrógeno tal como acetilo, trifluoroacetilo, Boc o ftalimida, para dar el compuesto (XXXI) (Esquema 10) seguido de desprotección del grupo anilina. Los compuestos de fórmula (XXV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

Esquema 10.



(k) alquilación reductora de una orto nitroanilina (XXII) con la piperidona (XXXII) en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido anteriormente, o un grupo que puede convertirse en R, y Q es como se ha definido anteriormente, usando por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano para dar el intermedio (XXVIII) (Esquema 11). La reducción del grupo nitro usando, por ejemplo, paladio sobre carbono o níquel Raney, da el intermedio deseado (IV). Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

Esquema 11.



Los compuestos de fórmula (V) están disponibles en el mercado, por ejemplo carbonildiimidazol, fosgeno, solución de fosgeno en tolueno, difosgeno, trifosgeno, cloroformiato de fenilo y carbonato de dietilo.

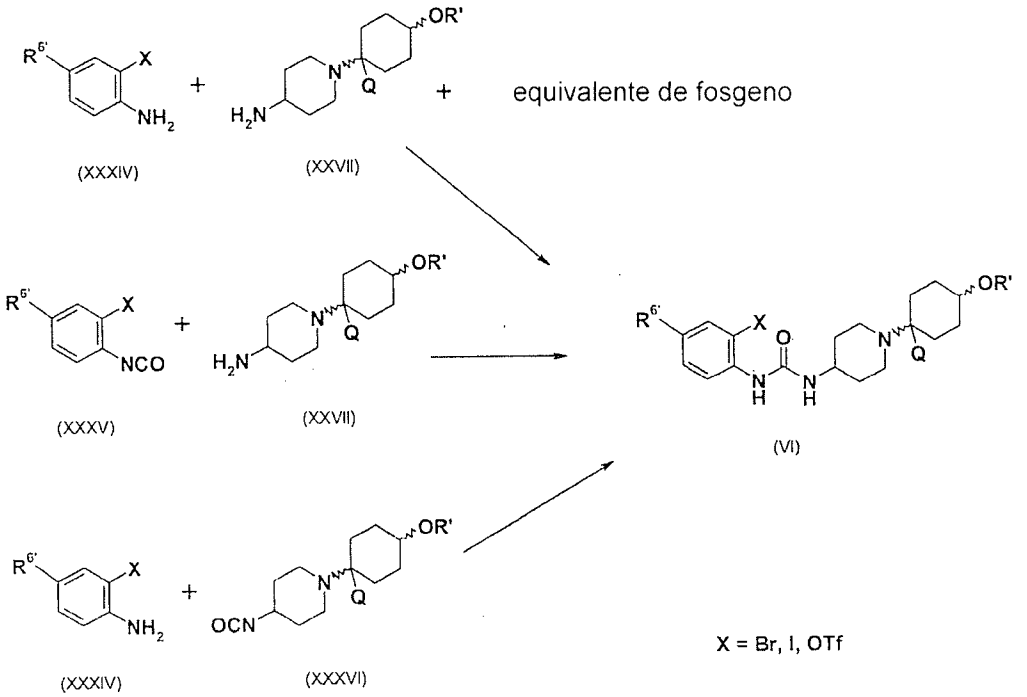
Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por diversos procesos, por ejemplo la formación de urea puede realizarse como se muestra en el Esquema 12

- combinando las dos aminas (XXXIV) y (XXVII) con fosgeno o un equivalente de fosgeno usando condiciones convencionales. Los equivalentes de fosgeno incluyen carbonildiimidazol, difosgeno, trifosgeno y cloroformiato de fenilo
- haciendo reaccionar la amina (XXVII) con el isocianato (XXXV)
- haciendo reaccionar la amina (XXXIV) con el isocianato (XXXVI)

Ambos isocianatos pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes usando metodología convencional para la formación de isocianato.

Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

Esquema 12.



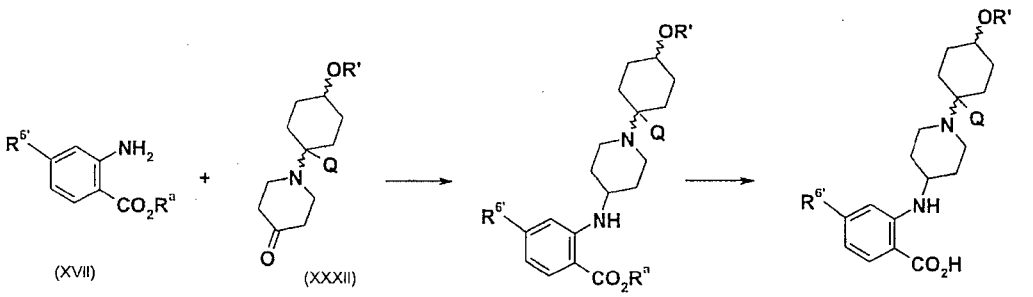
Los catalizadores de paladio y cobre (VII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en la bibliografía (véanse las referencias en el Proceso C).

Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por vías conocidas en la bibliografía, por ejemplo reducción de un precursor de mono o dinitrobenceno.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por alquilación reductora de la 3-alcoxicarbonil-4-piperidona con ciclohexanona (III).

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 13. La alquilación reductora de un ácido o éster antranílico (XVII) con la cetona (XXXII), seguido si fuera apropiado por hidrólisis del grupo éster. Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

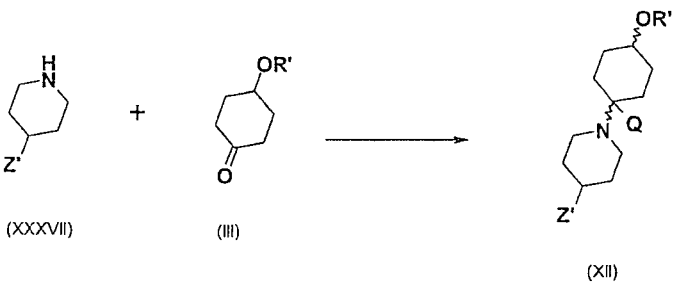
Esquema 13.



Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procesos de la bibliografía.

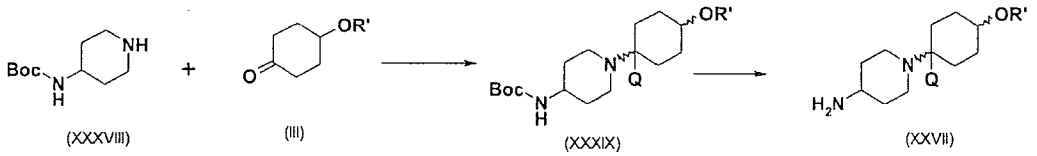
Los compuestos de fórmula (XII) en los que Q = H pueden prepararse como se muestra en el Esquema 14, por alquilación reductora de (XXXVII) donde Z' representa Z o un grupo que puede convertirse en Z con la cetona (III). La conversión de un grupo hidroxi Z' en Z = cloro o bromo puede realizarse usando metodología convencional, por ejemplo por tratamiento con cloruro de tionilo o trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono. Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

Esquema 14.



El compuesto (XXVII) en el que Q = H puede prepararse como se muestra en el Esquema 15. La alquilación reductora de la amina (XXXVIII) disponible en el mercado con ciclohexanona (III) usando por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano proporciona el intermedio (XXXIX) que se desprotege usando HCl en etanol o ácido trifluoroacético para dar la amina primaria (XXVII). Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

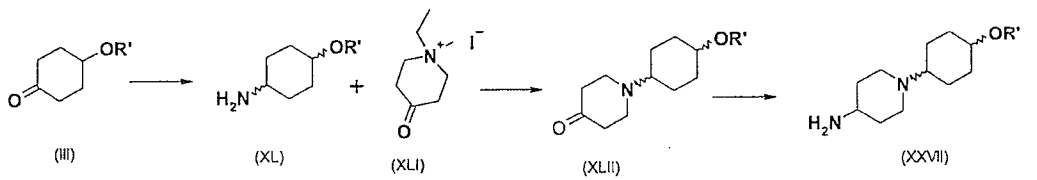
Esquema 15.



El compuesto (XXVII) en el que Q = alquilo puede prepararse como en el proceso A2, seguido de desprotección.

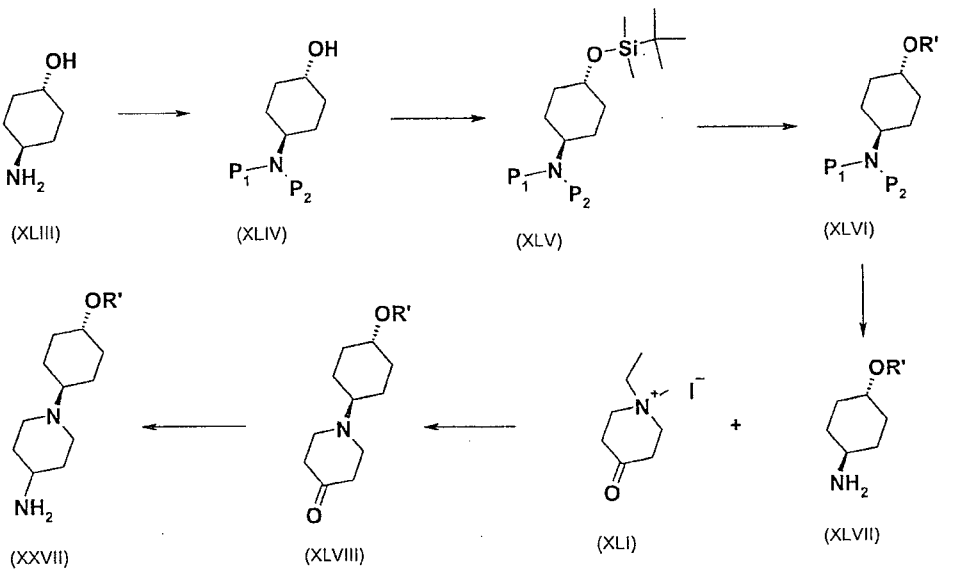
Como alternativa, el compuesto (XXVII) en el que Q = H puede prepararse como se muestra en el Esquema 16. La aminación reductora de la ciclohexanona (III) usando por ejemplo solución de amoniaco en condiciones de hidrogenación catalítica proporciona el intermedio amina (XL), que puede convertirse en piperidinona (XLII) por reacción con sal de piperidina cuaternaria (XLI). La aminación reductora, por ejemplo usando amoniaco e hidrogenación catalítica, da la amina primaria (XXVII). Se entenderá que la separación de los isómeros *cis y trans* puede realizarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis.

Esquema 16.



La preparación selectiva de los isómeros *cis* y *trans* del compuesto (XXVII) donde Q =H puede realizarse mediante el proceso que se ilustra en el esquema 17 para el isómero *trans*. La amina (XLIII) disponible en el mercado se N-protege inicialmente por ejemplo por incorporación en un anillo de ftalimida para dar (XLIV), después la función hidroxilo se convierte en un grupo sililo protegido, por ejemplo terc-butildimetilsililo, para dar (XLV), que después del tratamiento con el aldehído o cetona apropiado en presencia de trietilsilano y tribromuro de bismuto produce (XLVI), que después de la desprotección produce la amina intermedia (XLVII). La conversión de la amina (XLVII) en la piperidinona (XLVIM) por reacción con sal de piperidina cuaternaria (XLI) seguido de aminación reductora, por ejemplo usando amoniaco e hidrogenación catalítica, produce la amina primaria (XXVII).

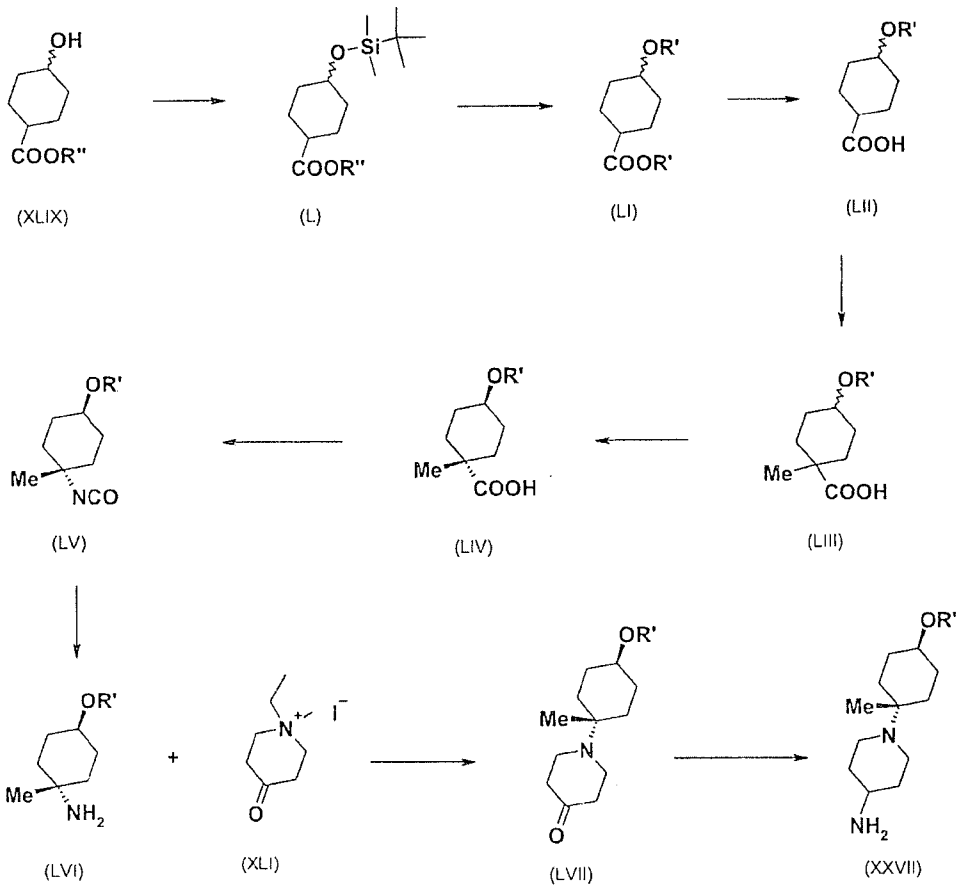
Esquema 17.



El isómero *cis* del compuesto (XXVII) puede prepararse mediante un procedimiento similar a partir de la amina *cis* (XLIII) apropiada.

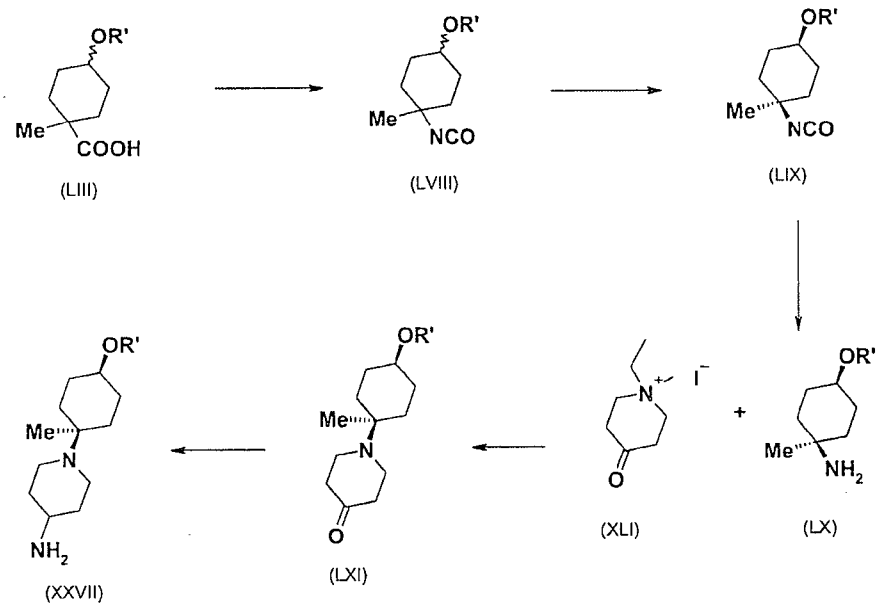
Una preparación selectiva del isómero *trans* del compuesto (XXVII) en el que Q = Se me muestra en el esquema 18. Un éster adecuado del ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico tal como metilo o etilo (XLIX) se protege como un silil éter, por ejemplo terc-butildimetilsililo, para dar (L), que después del tratamiento con el aldehído o cetona apropiado en presencia de trietilsilano y tribromuro de bismuto produce el éter (LI). La hidrólisis para dar el ácido (LII) seguido de alquilación usando una base tal como diisopropilamiduro de litio con yodometano produce la mezcla de ácido 1-metilciclohexanocarboxílico *cis y trans* (LIII). El isómero *trans* (LIV) puede aislarse por conversión de la mezcla para dar el cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de tionilo, seguido de la hidrólisis selectiva de los productos por tratamiento con una base acuosa débil tal como una solución de hidrogenocarbonato sódico. El ácido puede convertirse en el isocianato (LV) por redisposición de Curtius a una temperatura elevada de un intermedio de azida preparado usando por ejemplo difenilfosforilazida, y después el isocianato se hidroliza para dar la amina (LVI) en condiciones ácidas. La conversión de la amina (LVI) en la piperidinona (LVII) por reacción con sal de piperidina cuaternaria (XLI) seguido de aminación reductora, por ejemplo usando amoniaco e hidrogenación catalítica, produce la amina primaria (XXVII).

Esquema 18.



El isómero *cis* de (XXVII) en el que Q = Me puede obtenerse como se muestra en el esquema 19. La mezcla de ácidos (LIII) se convierte en una mezcla de isocianatos (LVIII) por redisposición de Curtius de un intermedio de azida a una temperatura elevada preparado usando por ejemplo difenilfosforilazida. El isómero *cis* (LIX) puede aislarse de esta mezcla por separación cromatográfica y después convertirse en una amina (XXVII) usando un procedimiento similar al mostrado para el isómero *trans* en el esquema 17 a través de los intermedios (LX) y (LXI).

Esquema 19.



Los compuestos de la presente invención son agonistas del receptor M_1. Se dice que los agonistas selectivos del receptor M_1 son útiles para mejorar los síntomas positivos y cognitivos de trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides y delirantes, y deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como enfermedad de Alzheimer sin efectos secundarios colinérgicos periféricos mediados predominantemente a través de receptores M_2 y M_3. Los agonistas del receptor M_1 también pueden ser adecuados para la combinación con otros antipsicóticos típicos y atípicos y otros agentes activos tales como estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos, para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psicóticos.

De esta manera, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o un solvato del mismo para su uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo para uso en el tratamiento de una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M_1.

Los términos que describen las indicaciones usadas en este documento se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10ª Edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los

trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

En el contexto de la presente invención, la expresión trastorno psicótico incluye esquizofrenia, incluyendo los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo indiferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaníaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una enfermedad generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9);

Otras afecciones cuyo tratamiento requiere el agonismo de un receptor muscarínico M_1 incluyen:

depresión y trastornos del estado de ánimo que incluyen el episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y el episodio hipomaníaco; trastornos depresivos que incluyen el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos recurrentes mayores con episodios hipomaníacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo los trastornos del estado de ánimo debidos a una afección generalizada (293.83) que incluyen los subtipos con manifestaciones depresivas, con episodios de tipo depresivo mayor, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (incluyendo los subtipos con manifestaciones depresivas, con manifestaciones maníacas y con manifestaciones mixtas) y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90);

trastornos de ansiedad incluyendo el trastorno de ansiedad social, ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29) incluyendo los subtipos de tipo animal, de tipo medio natural, de tipo sangre-inyección-lesión, de tipo exógeno y de otros

211

tipos), fobia social (300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a una enfermedad generalizada (293.84), trastorno de ansiedad inducido por fármacos, trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00);

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los trastornos por uso de sustancias tales como la dependencia de sustancias, ansia de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como la intoxicación con sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia del alcohol (303.90), alcoholismo (305.00), intoxicación con alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación con alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado de otra manera (291.9); trastornos relacionados con anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), abuso de anfetaminas (305.70), intoxicación con anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación con anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno relacionado con anfetaminas no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación con cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno relacionado con la cafeína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con el cannabis tales como la dependencia del cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación con cannabis (292.89), delirio por

212

intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con el cannabis no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación con cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhaladores tales como la dependencia de inhaladores (304.60), abuso de inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado de ánimo inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opiáceos tales como la dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación con opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio de intoxicación con opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastorno relacionado con opiáceos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o similares a la fenciclidina) tales como dependencia de la fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por

fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80); y otros trastornos relacionados con sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y el óxido nitroso;

trastornos del sueño incluyendo los trastornos primarios del sueño tales como disomnios, tales como el insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano del sueño (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño tales como los parasomnios, tales como el trastorno de pesadillas (307.47), trastorno de terror nocturno (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnios no especificados de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tales como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y el hipersomnio relacionado con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a una enfermedad generalizada; y trastorno del sueño inducido por sustancias incluyendo los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnio, de tipo parasomnio y de tipo mixto;

trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos de tipo restrictivo y de tipo comer en exceso/vomitar; bulimia nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos de tipo con vómito y de tipo sin vómito; obesidad; trastorno de la alimentación compulsiva; y trastorno de la

alimentación no especificado de otra manera (307.50);

trastorno autista (299.00); trastorno de déficit de atención/hiperactividad incluyendo los subtipos del trastorno de déficit de atención/hiperactividad de tipo combinado (314.01), el trastorno de déficit de atención/hiperactividad predominantemente de tipo de déficit de atención (314.00), el trastorno de déficit de atención/hiperactividad de tipo impulso hiperactivo (314.01) y trastorno de déficit de atención/hiperactividad no especificado de otra manera (314.9); trastorno hipercinético; trastornos del comportamiento destructivo tales como el trastorno de la conducta que incluye los subtipos del tipo de comienzo en la infancia (321.81), del tipo de comienzo en la adolescencia (312.82) y de comienzo no especificado (312.89), trastorno provocativo con resistencia (313.81) y trastorno del comportamiento destructivo no especificado de otra manera; y trastornos del tic tales como el trastorno de Tourette (307.23);

trastornos de personalidad incluyendo los subtipos del trastorno de personalidad paranoide (301.0), trastorno de personalidad esquizoide (301.20), trastorno de personalidad de tipo esquizoide (301.22), trastorno de personalidad antisocial (301.7), trastorno de personalidad límite (301.83), trastorno de personalidad histriónica (301.50), trastorno de personalidad narcisista (301.81), trastorno de personalidad por evitación (301.82), trastorno de personalidad dependiente (301.6), trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva (301.4) y trastorno de personalidad no especificado de otra manera (301.9); y

disfunciones sexuales incluyendo los trastornos del deseo sexual tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71) y el trastorno de la aversión sexual (302.79); trastornos de la excitación sexual tales como el trastorno de la excitación sexual femenina (302.72) y el trastorno eréctil masculino (302.72); trastornos del orgasmo tales como el trastorno del orgasmo femenino (302.73), trastorno del orgasmo masculino (302.74) y la eyaculación precoz (302.75); trastorno del dolor sexual tal como la dispareunia (302.76) y el vaginismo (306.51); la disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); las parafilias tales como el exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotteurismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travesti (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilias no especificadas de otra manera (302.9); trastornos de identidad sexual tales como el trastorno de identidad sexual en los niños (302.6) y el trastorno de identidad sexual en los adolescentes o en los adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9).

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para potenciar la cognición, incluyendo tanto el tratamiento del propio deterioro cognitivo como el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psicóticos y afecciones psicóticas asociadas con el deterioro cognitivo.

En el contexto de la presente invención, la expresión deterioro cognitivo incluye, por ejemplo, la alteración de las funciones cognitivas incluyendo trastornos de la atención, orientación, aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de la amnesia global transitoria y la alteración de la memoria relacionada con la edad) y de la función del lenguaje; el deterioro cognitivo como resultado de la apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el SIDA u otros estados demenciales tales como la demencia multiinfarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con el hipotiroidismo y la demencia relacionada con otros trastornos degenerativos tales como la atrofia cerebelar y la esclerosis lateral amiotrófica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden producir disminución cognitiva tales como el delirio o la depresión (estados pseudodemenciales), trauma, traumatismo craneal, disminución cognitiva relacionada con la edad, apoplejía, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo relacionado con el autismo, síndrome de Down, insuficiencia cognitiva relacionada con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con un tratamiento ectroconvulsivo; y trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías.

La terapia de la presente invención también puede usarse como un potenciador de la memoria y/o la cognición en seres humanos sanos sin déficits cognitivos y/o de memoria.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha

descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo para uso en el tratamiento del deterioro cognitivo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M_1.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico. En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M_1, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo. En una realización, el mamífero es un ser humano.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar un trastorno psicótico, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo. En una realización, la invención proporciona un método para tratar la esquizofrenia, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo. En una realización, el mamífero es un ser humano.

La invención también proporciona un método para tratar el deterioro cognitivo, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo. En una realización, el mamífero es un ser humano.

217

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos también pueden ser adecuados para su combinación con otros compuestos activos, tales como antipsicóticos típicos y atípicos, estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos para proporcionar un tratamiento mejorado de los trastornos psicóticos.

Las terapias de combinación de la invención, por ejemplo, se administran de manera coadyuvante. Por administración coadyuvante se entiende la administración solapada o coincidente de cada uno de los componentes en forma de composiciones farmacéuticas o dispositivos separados. Este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se denomina generalmente por los especialistas en la técnica y en este documento administración terapéutica coadyuvante; también se conoce como administración terapéutica aditiva. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos y cada uno de los regímenes de tratamiento donde un paciente recibe una administración terapéutica separada pero solapada o coincidente de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo. En una realización de administración terapéutica coadyuvante como se describe en este documento, un paciente típicamente se estabiliza con la administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un periodo de tiempo y después recibe la administración de otro componente. Los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos pueden administrarse como tratamiento terapéutico coadyuvante a pacientes que están recibiendo la administración de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo, pero el alcance de la invención también incluye la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo a pacientes que están recibiendo la administración de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos.

Las terapias de combinación de la invención también pueden administrarse simultáneamente. Por administración simultánea se entiende un régimen de

tratamiento en el que los componentes individuales se administran juntos, en forma de una sola composición farmacéutica o dispositivo que comprende o contiene los dos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, comprendiendo cada uno de ellos uno de los componentes, administrados simultáneamente. Estas combinaciones de los componentes individuales separados para la combinación simultánea pueden proporcionarse en forma de un kit de partes.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos a un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. La invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos para uso para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico a un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos. La invención proporciona adicionalmente al menos un agente antipsicótico para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica simultánea de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos en combinación con al menos un agente antipsicótico. La invención proporciona

adicionalmente el uso de una combinación de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona adicionalmente el uso de compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos para uso para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona adicionalmente el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit de partes para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico, que comprende una primera forma de dosificación que comprende compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y una o más formas de dosificación adicionales que comprenden cada una un agente antipsicótico para la administración terapéutica simultánea.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de un compuesto de la presente invención a un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del

220

estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención para uso en la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, a un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica simultánea de un compuesto de la presente invención en combinación con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención proporciona adicionalmente el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado entre el

grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención para la administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la presente invención para uso para la administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un ingrediente activo

seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, para la administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit de partes para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la presente invención y una o más formas de dosificación adicionales, comprendiendo cada una un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para la administración terapéutica simultánea.

En una realización, el paciente es un ser humano.

Los ejemplos de fármacos antipsicóticos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: bloqueantes de los canales de sodio; antagonistas mixtos del receptor 5HT/receptor de dopamina; moduladores positivos de mGluR5; antagonistas de D3; antagonistas de 5HT6; moduladores de receptores nicotínicos alfa-7; inhibidores del transportador de glicina GlyT1; agonista parcial de D2/antagonista de D3/antagonista de H3; moduladores de AMPA; antagonistas de NK3 tales como osanetant y talnetant; un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida; butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida y droperidol; fenotiazinas, tales como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, trifluprómazina, proclorperazina y acetofenazina; tioxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzoisoxazoles; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzoisotiazolil-piperazinas; triazina tal como lamotrigina; dibenzoxazepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, tales como molindona; aripiprazol; y derivados de los mismos que tienen actividad antipsicótica.

Son ejemplos de nombres comerciales y proveedores de fármacos antipsicóticos seleccionados que pueden ser adecuados para uso en la presente invención, los siguientes: clozapina (disponible con el nombre comercial CLOZARIL®, de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible con el nombre comercial ZYPREXA®, de Lilly); ziprasidona (disponible con el nombre

comercial GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponible con el nombre comercial RISPERDAL®, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible con el nombre comercial SEROQUEL®, de AstraZeneca); sertindol (disponible con el nombre comercial SERLECT®); amisulpride (disponible con el nombre comercial SOLION®, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL®, de Ortho-McNeilo); decanoato de haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL decanoate®); lactato de haloperidol (disponible con los nombres comerciales HALDOL® e INTENSOL®); clorpromazina (disponible con el nombre comercial THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK)); flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®, de Apothecon, Copley, Schering, Teva, y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN decanoate®); enantato de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®); hidrocloruro de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®); tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE®; de Pfizer); hidrocloruro de tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE®); trifluoperazina (dihidrocloruro de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponible con el nombre comercial STELAZINE®, de SmithKline Beckman); perfenazina (disponible con el nombre comercial TRILAFON®; de Schering); hidrocloruro de perfenazina y amitriptilina (disponible con el nombre comercial ETRAFON TRILAFON®); tioridazina (disponible con el nombre comercial MELLARIL®; de Novartis, Roxane, HiTech, Teva, y Alpharma); molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN®, de Endo); hidrocloruro de molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN®); loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®; de Watson); hidrocloruro de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®); y succinato de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®). Además, pueden usarse benperidol (Glianimon®), perazina (Taxilan®) o melperona (Eunerpan®)).

Otros fármacos antipsicóticos adecuados incluyen promazina (disponible con el nombre comercial SPARINE®), triflurpromazina (disponible con el nombre comercial VESPRIN®), clorprotixeno (disponible con el nombre comercial TARACTAN®), droperidol (disponible con el nombre comercial INAPSINE®), acetofenazina (disponible con el nombre comercial TINDAL®), proclorperazina

(disponible con el nombre comercial COMPAZINE®), metotrimeprazina (disponible con el nombre comercial NOZINAN®), pipotiazina (disponible con el nombre comercial PIPOTRIL®), iloperidona, pimozida y flupentixol.

Los fármacos antipsicóticos indicados anteriormente por el nombre comercial también pueden estar disponibles en otros proveedores con un nombre comercial diferente.

En un aspecto adicional de la invención, los agentes antipsicóticos adecuados incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona, talnetant y osanetant.

Los estabilizantes del estado de ánimo que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen litio, valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina y tiagabina.

Los fármacos antidepresivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de serotonina, antagonistas de CRF-1, antagonistas dobles de inhibidor de Cox-2/SSRI; inhibidores triples de la recaptación de dopamina/noradrenalina/serotonina; antagonistas de NK1; antagonistas dobles de NK1 y NK2; antagonistas dobles de NK1/SSRI; antagonistas de NK2; agonistas de serotonina (tales como rauwolscina, yohimbina y metoclopramida); inhibidores de la recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina y sertralina); inhibidores dobles de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, reboxetina, duloxetina y milnaciprán); inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); antagonistas de 5HT3 (tales como, por ejemplo, ondansetrón y granisetrón); y otros (tales como bupropión, aminaptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

Los ansiolíticos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de V1b, antagonistas de 5HT7 y benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

Los fármacos para efectos secundarios extrapiramidales que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen anticolinérgicos (tales como benztropina, biperideno, prociclidina y trihexifenidilo), antihistamínicos (tales como

difenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina).

Los potenciadores cognitivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezil, rivastigmina y galantamina), antagonistas de H3 y agonistas de receptores muscarínicos M1 (tales como cevimelina).

En una realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona o amisulprida.

En una realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antipsicótico típico, por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, tiflurpromazina, pimozida, droperidol, clorprotixeno, molindona o loxapina.

En otra realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un estabilizador del estado de ánimo, por ejemplo litio, valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina o tiagabina.

En otra realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antidepresivo, por ejemplo un agonista de serotonina (tal como rauwolscina, yohimbina o metoclopramida); un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina o sertralina); un inhibidor doble de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tal como venlafaxina, reboxetina, duloxetina o milnacipran); un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (tal como reboxetina); un antidepresivo tricíclico (tal como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina o trimipramina); un inhibidor de monoamina oxidasa (tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina o tranilcipromina); u otros (tales como bupropión, amineptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona o trazodona).

En otra realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un ansiolítico, por ejemplo una benzodiazepina tal como alprazolam o lorazepam.

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran como una composición farmacéutica convencional. Por lo tanto, la presente invención, en un aspecto adicional, proporciona una

composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas deben estar adaptadas de acuerdo con ello.

Los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente en este documento y sus sales o solvatos que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y grageas.

Una formulación líquida, en general, consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal o solvato en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante.

Una composición en forma de un comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable usado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de estos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos convencionales y después pueden introducirse en una cápsula de gelatina dura; como alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y después se puede introducir la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal o solvato en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Como alternativa, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades de una sola dosis o múltiples dosis en forma estéril en un recipiente cerrado herméticamente, que puede tener forma de un cartucho o recargarse para uso con un dispositivo de atomización. Como alternativa, el recipiente cerrado herméticamente puede ser un dispositivo de administración unitaria tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un dosificador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinado a desecharse una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dosificador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, en los que el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como la manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches. La composición puede estar en una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene, por ejemplo, de 1 a 250 mg (y para la administración parenteral contiene, por ejemplo, de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, calculado como la base libre.

El componente o los componentes de agente antipsicótico usados en la terapia coadyuvante de la presente invención también pueden administrarse en sus formas ácidas o básicas según sea apropiado o, cuando sea apropiado, en forma de una sal u otro derivado. También están dentro del alcance de esta invención todos los solvatos y todas las formas físicas alternativas del agente o agentes antipsicóticos o sus sales o derivados como se describen en este documento,

incluyendo pero sin limitación formas cristalinas alternativas, formas amorfas y polimorfos. En el caso del agente o agentes antipsicóticos, las formas y derivados son, por ejemplo, los que están aprobados para administración terapéutica como monoterapias, incluyendo los mencionados anteriormente, pero todas las referencias a agentes antipsicóticos en este documento incluyen todas las sales u otros derivados de los mismos, y todos los solvatos y formas físicas alternativas de los mismos.

Para la administración terapéutica coadyuvante de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos y el agente o agentes antipsicóticos o sus sales, derivados o solvatos pueden administrarse, cada uno, en forma pura, pero cada uno de los componentes se formulará, por ejemplo, en cualquier composición farmacéuticamente aceptable y eficaz que proporcione niveles eficaces del componente respectivo en el cuerpo. La elección de las composiciones farmacéuticas más apropiadas para cada componente está dentro del alcance de la técnica, y puede ser la misma forma o formas diferentes para cada uno de los componentes. Las formulaciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, grageas, supositorios, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Para la administración simultánea como una composición combinada de compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes antipsicóticos de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos y el agente o agentes antipsicóticos y sus sales, derivados o solvatos pueden administrarse conjuntamente en forma pura, pero los componentes combinados se formularán, por ejemplo, en cualquier composición farmacéuticamente aceptable y eficaz que proporcione niveles eficaces de cada uno de los componentes en el cuerpo. La elección de las composiciones farmacéuticas más apropiadas para los componentes combinados pertenece al alcance de la técnica. Las formulaciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos sublinguales, composiciones bucales, cápsulas, polvos, granulados, grageas, supositorios, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

Para obtener la consistencia de la administración coadyuvante, las composiciones de cada uno de los componentes o de la combinación de los componentes están, por ejemplo, en forma de una dosis unitaria.

El término "tratamiento" incluye la profilaxis, cuando ésta es apropiada para la afección o afecciones pertinentes.

Métodos de Ensayo Biológicos

Experimentos FLIPR en receptores M_1 para determinar la potencia agonista/antagonista

Ensayo A

Los compuestos de la invención se caracterizaron en un ensayo funcional para determinar su capacidad de activar la ruta de calcio intracelular en células CHO con la expresión estable de receptores muscarínicos humanos usando la tecnología FLIPR (Lector de Placas con Imágenes Fluorométricas). En resumen, se cultivaron células CHO-M1 (20.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37 grados. Se retiró el medio y se añadieron 30 µl de tampón de carga (HBSS con HEPES 20 mM, pH 7,4) que contenía colorante FLIPR Calcium 3 (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de la incubación a 37 grados durante 45-60 minutos, se añadieron 10 µl del tampón de ensayo (HBSS con HEPES 20 mM y probenecid 2,5mM, pH 7,4) que contenía los compuestos de ensayo a cada pocillo en un instrumento FLIPR. La respuesta de calcio se controló para determinar el agonismo. Después, las placas se incubaron durante otros 30 minutos antes de añadir 10 µl de tampón de ensayo que contenía acetilcolina a un valor de CE_{80}, como exposición al agonista. Después se controló la respuesta de calcio de nuevo para determinar el antagonismo del compuesto a acetilcolina. Se realizaron curvas de concentración-respuesta tanto de agonismo como de antagonismo sobre receptores M1 para cada compuesto. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) donde las curvas se analizaron por un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE_{50}/pCI_{50} resultantes. Las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas se calcularon como un porcentaje de la respuesta máxima de FLIPR inducida por acetilcolina (es decir, usando acetilcolina a un valor de CE_{100} como control).

Ensayo B

Los compuestos de la invención se caracterizaron en un ensayo funcional para determinar su capacidad de activar la ruta de calcio intracelular en células CHO con la expresión estable de receptores muscarínicos humanos usando la tecnología FLIPR (Lector de Placas con Imágenes Fluorométricas). En resumen, se cultivaron células CHO-M1 (15.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a

37 grados. Se retiró el medio y se añadieron 30 µl de tampón de carga (HBSS con probenecid 2,5mM, Fluo-4 2 µM, Brilliant Black 500 µM, pH 7,4). Después de la incubación a 37 grados durante 90 minutos, se añadieron 10 µl del tampón de ensayo (HBSS con probenecid 2,5mM, pH 7,4) que contenía los compuestos de ensayo a cada pocillo en un instrumento FLIPR. La respuesta de calcio se controló para determinar el agonismo. Después, las placas se incubaron durante otros 30 minutos antes de añadir 10 µl de tampón de ensayo que contenía acetilcolina a un valor de CE_{80}, como exposición al agonista. Después se controló la respuesta de calcio de nuevo para determinar el antagonismo del compuesto a acetilcolina. Se realizaron curvas de concentración-respuesta tanto de agonismo como de antagonismo sobre receptores M1 para cada compuesto. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) donde las curvas se analizaron por un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE_{50}/fpKi resultantes. Las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas se calcularon como un porcentaje de la respuesta máxima de FLIPR inducida por acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto, y se convirtieron en una fracción entre 0 y 1 (es decir, se calcularon usando una respuesta máxima de 100% a partir de una curva patrón de acetilcolina ajustada, que contenía múltiples concentraciones, como control).

Los siguientes compuestos de ejemplo se ensayaron en uno o en los dos ensayos anteriores y se descubrió que tenían un valor de pCE_{50} de >6,0 en el receptor muscarínico M_1, y una actividad intrínseca de >50%.

Experimentos FLIPR en receptores M_1 para determinar la actividad agonista intrínseca

Ensayo A

Para determinar las actividades intrínsecas de compuestos agonistas de M1, se caracterizaron compuestos de la invención en experimentos FLIPR sobre células U2OS con expresión transitoria de receptores muscarínicos M1 humanos. En resumen, se transdujeron células U2OS con virus M1 BacMam (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z y Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109) en 2 x $10e^5$/ml de suspensión celular con una relación de virus/célula de 0,1% (v/v). La relación entre virus y células se determinó en experimentos diferentes por medio de la valoración funcional más apropiada para medir las actividades intrínsecas de

agonistas parciales. Después de mezclar con virus en suspensión, las células después se cultivaron (10.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37 grados. Después se realizó un experimento FLIPR al día siguiente usando el mismo protocolo que se ha descrito anteriormente para células CHO-M1. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por medio de un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE50 resultantes. Las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas se calcularon como un porcentaje de la respuesta máxima de FLIPR inducida por acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto, y se convirtieron en una fracción entre 0 y 1 (es decir, se calcularon usando una respuesta máxima de 100% a partir de una curva patrón de acetilcolina ajustada, que contiene múltiples concentraciones, como control).

Ensayo B

Para determinar las actividades intrínsecas de compuestos agonistas de M1, se caracterizaron compuestos de la invención en experimentos FLIPR sobre células CHO con expresión transitoria de receptores muscarínicos M1 humanos. En resumen, se transdujeron células CHO con virus M1 BacMam (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z y Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109) a una multiplicidad de infección de 6. La relación entre virus y células se determinó en experimentos diferentes por medio de la valoración funcional más apropiada para medir las actividades intrínsecas de agonistas parciales. Después de mezclar con virus en suspensión, las células después se cultivaron (15.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37 grados. Como alternativa, después se congelaron las células en viales de 1 ml a una concentración de 4,8 x $10e^7$ células/ml en suero bovino fetal dializado al 90%, dimetilsulfóxido al 10%, a -140 grados. Después, las células podían descongelarse el día antes del ensayo, cultivarse (15.000/pocillo) y dejarse crecer durante una noche a 37 grados.

El experimento FLIPR se realizó el día después del cultivo usando el mismo protocolo que se ha descrito anteriormente para células CHO-M1. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por medio de un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE50 resultantes. Las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas se calcularon como un porcentaje de la respuesta máxima de FLIPR inducida por

acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto, y se convirtieron en una fracción entre 0 y 1 (es decir, se calcularon usando una respuesta máxima de 100% a partir de una curva patrón de acetilcolina ajustada, que contiene múltiples concentraciones, como control).

Los siguientes compuestos de ejemplo se ensayaron en uno o en los dos ensayos anteriores, y se descubrió que tenían un valor de pCE_{50} de >6,0 en el receptor muscarínico M_1, y una actividad intrínseca de más de o igual a 0,3.

Experimentos FLIPR en receptores M_{2-5} para determinar la selectividad por subtipos de receptores

Ensayo A

Para determinar la selectividad de los compuestos de la invención frente a otros subtipos de receptores muscarínicos, los compuestos se caracterizaron en experimentos FLIPR en células CHO con expresión estable de receptores muscarínicos humanos M2, M3, M4 o M5. En el caso de receptores M2 y M4, también se coexpresó la proteína G quimérica Gqi5 para acoplar receptores a la ruta de señalización de calcio. En resumen, las células se cultivaron (20.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37 grados. Después se realizó un experimento FLIPR al día siguiente usando el mismo protocolo que se ha descrito anteriormente para células CHO-M1. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por medio de un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE50/pCI50 resultantes.

Ensayo B

Para determinar la selectividad de los compuestos de la invención frente a otros subtipos de receptores muscarínicos, los compuestos se caracterizaron en experimentos FLIPR en células CHO con expresión estable de receptores muscarínicos humanos M2, M3, M4 o M5. En el caso de receptores M2 y M4, también se coexpresó la proteína G quimérica Gqi5 para acoplar receptores a la ruta de señalización de calcio. En resumen, las células se cultivaron (15.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37 grados. Después se realizó el experimento FLIPR al día siguiente usando el mismo protocolo que se ha descrito anteriormente para células CHO-M1. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por medio de un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE50/fpKi resultantes.

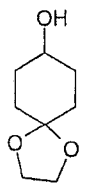
Los siguientes compuestos de ejemplo se ensayaron en uno o en los dos ensayos anteriores y se descubrió que son selectivos para el receptor M1 con

respecto a los receptores M2, M3, M4 y M5, con una selectividad típica (relación de valores de pCE50) de $\geq$ 10 veces, y en ciertos casos $\geq$ 100 veces.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes. En los siguientes procedimientos, después de cada marial de partida normalmente se proporciona una descripción mediante un número. Se proporciona simplemente para ayudar al químico especialista. El material de partida no se ha preparado necesariamente a partir del lote mencionado. SCX se refiere a una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico suministrada por Varian.

Todas las reacciones se realizaron en atmósfera de argón o pueden realizarse en atmósfera de argón, a menos que se indique otra cosa (por ejemplo, reacciones de hidrogenación).

Descripción 1. 1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1)

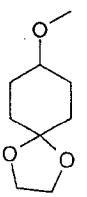


(D1)

Se disolvió 1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (64 mmol, 10 g) en etanol (125 ml), se trató en porciones con $NaBH_4$ (1,2 equiv., 76,8 mmol, 2,9 g) a 0ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con NaOH (25 ml, solución acuoso 2 N). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 8,3 g, al 82%, en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1,44 (4H, m), 1,64 (4H, m), 3,54 (1H, d ancho), 3,82 (4H, m), 4,48 (1H, d).

Descripción 2. 8-(Metiloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D2)



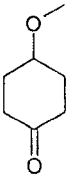
(D2)

Se disolvió 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1, 52,5 mmol, 8,3 g) en dimetilformamida (100 ml) y se añadió en porciones NaH (2 equiv., 105 mmol, 4,2 g) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 10 minutos y se añadió yodometano (2 equiv., 6,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas, después se inactivó con metanol, se repartió entre acetato de etilo y agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto bruto. La cromatografía (acetato de etilo/n-hexano) produjo el compuesto del título, 7,35 g, al 80%, en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1,46 (2H, m),1,56 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,73 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,83 (4H, m)

Descripción 3. 4-(Metiloxi)ciclohexanona (D3)

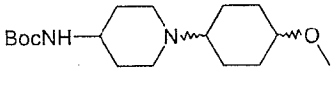


(D3)

Se disolvió 8-(Metiloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D2, 62,2 mmol, 11,9 g) en 10 ml de tetrahidrofurano y se añadió HCl (50 ml de solución acuosa 5 M) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se evaporó el tetrahidrofurano, la mezcla se basificó a pH = 10 y se extrajo con acetato de etilo (3 x); las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 8,2 g, conversión completa.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1,92 (4H, m), 2,20 (2H, m), 2,35 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,53 (1H, m)

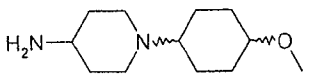
Descripción 4. [1-(4-Metoxiciclohexil)-4-piperidinil]carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D4)



(D4)

Una mezcla de 4-metoxiciclohexanona (D3, 4,5 g, 40 mmol), diclorometano (200 ml), 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (9,0 g; 45 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (16,0 g, 80 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se repartió entre diclorometano y agua a pH 9. El secado, la evaporación y la cromatografía (50 g de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano + NH_3) dieron el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans, 7,0 g.

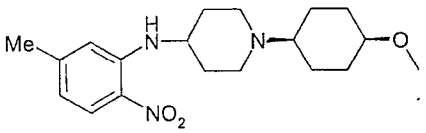
Descripción 5. Dihidroclouro de *cis/trans*-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D5)



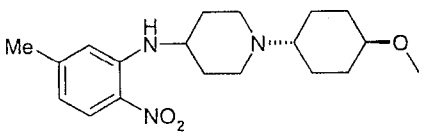
(D5)

Una mezcla de [1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]carbamato de *cis/trans* 1,1-dimetiletilo (D4, 7,0 g; 22 mmol), diclorometano (50 ml) y HCl 4 M en dioxano (25 ml; 100 mmol) se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h. La evaporación dio el compuesto del título, 6,3 g.

Descripción 6. *cis* y *trans*-*N*-(5-Metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D6a, D6b)



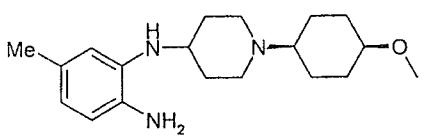
(D6a)



(D6b)

Una solución agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (0,87 g) en dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (2,9 ml) y dihidrocloruro de 1-[4-(metoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D5, mezcla cis:trans, 1,2 g) y se calentó a 55ºC durante un fin de semana. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, después se secó, se evaporó y se cromatografió (Columna de sílice Biotage KP-NH™ eluyendo con acetato de etilo al 0-25%/hexano) para dar los isómeros *cis* (D6a, 300 mg) y *trans* (D6b, 100 mg) del compuesto del título.

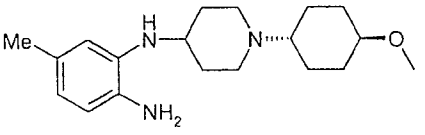
Descripción 7. *cis*-5-Metil-*N*-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D7)



(D7)

Una suspensión agitada de cis *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D6a, 300 mg; 0,9 mmol) en EtOH (20 ml) a 50ºC se trató con níquel Raney (1,8 ml de suspensión acuosa al 50%) seguido de la adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,45 ml). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1 h, después se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó y se evaporó de nuevo primero en tolueno y después en éter dietílico, para producir el compuesto del título, 320 mg.

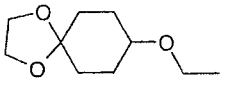
Descripción 8. *trans*-5-Metil-*N*-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D8)



(D8)

Una suspensión agitada de *trans-N*-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D6b, 100 mg, 0,3 mmol) en etanol (6 ml) a 50°C se trató con níquel Raney (0,6 ml de una suspensión acuosa al 10%) seguido de la adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,15 ml, 10 equiv.). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1 h, después se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se evaporó y se evaporó de nuevo en tolueno y después Et_2O para producir el compuesto del título, 100 mg.

Descripción 9. 8-(Etiloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D9)

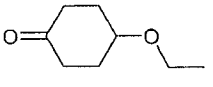


(D9)

Una solución agitada de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4,0 g, 0,025 mol) en N-metilpirrolidinona (35 ml) a 10°C en una atmósfera de argón se trató en porciones con NaH (1,1 g de una dispersión al 60% en aceite, 0,028 mol), se mantuvo durante 1 h y después se añadió yodoetano (2,6 ml, 0,032 mol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió más NaH (0,5 g de una dispersión al 60% en aceite; 0,012 mol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h, después se añadió más yodoetano (2,0 ml; 0,025 mol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se trató cuidadosamente con etanol (1 ml) para eliminar el exceso de NaH, después se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con hexano (2 x 200 ml). El extracto combinado se lavó con agua (2 x 200 ml), después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir un aceite incoloro (4,7 g) que contenía el compuesto del título contaminado con restos de aceite mineral.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,20 (3H, t), 1,50-1,60 (2H, m), 1,63-1,77 (2H, m), 1,77-1,90 (4H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,49 (2H, c), 3,90-4,00 (4H, m).

Descripción 10. 4-(Etiloxi)ciclohexanona (D10)



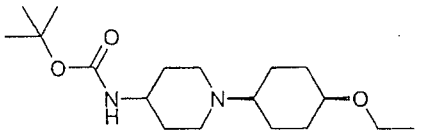
(D10)

Una solución de 8-(etiloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D9, 4,7 g, 0,025 mol)

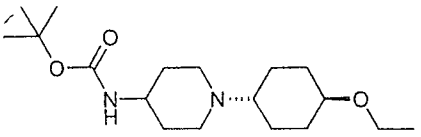
en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con ácido HCl 5 M (40 ml) y se agitó durante 18 h, momento en el que se añadió ácido HCl. conc. (5 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 3,5 h para completar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró cuidadosamente a vacío parcial a <20°C para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (3,8 g, pureza de ~90%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,25 (3H, t), 1,90-2,00 (2H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 3,55 (2H, c), 3,58-3,70 (1H, m).

Descripción 11. {1-[*cis*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D11a) y {1-[*trans-4*-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D11b)



D11a



D11b

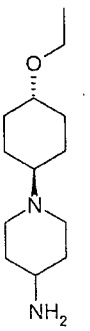
Una solución agitada de 4-(etiloxi)ciclohexanona (D10, 3,5 g, ≤0,025 mol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (5,0 g, 0,025 mol), seguido de la adición en porciones durante 5 minutos de triacetoxiborohidruro sódico (7,4 g, 0,035 mol) y después la mezcla resultante se agitó bien a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (8 ml) y la solución resultante se dejó en reposo durante 3 días a temperatura ambiente, después se añadió una solución al 5% de Na_2CO_3 (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (200 ml). El extracto se lavó con salmuera, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El aceite amarillo residual se disolvió en éter de petróleo 60-80 (100 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual los cristales que se habían formado se retiraron por filtración, se lavaron con petróleo y se secaron para dar 1,7 g de una mezcla ~45:55 del isómero trans del compuesto del título y el 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo de partida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5%/diclorometano produjo el isómero *trans* del compuesto del título puro (D11b) en forma de un sólido blanco (930 mg).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,15-1,50 (6H, m), 1,18 (3H, t), 1,44 (9H, s),

1,82-2,00 (4H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,20-2,32 (3H, m), 2,85 (2H, d a), 3,10-3,20 (1H, m), 3,38-3,50 (1H, m), 3,50 (2H, c), 4,40 (1H, d a).

La concentración al vacío de las aguas madre de la cristalización produjo 6 g de un aceite amarillo que contenía el isómero *cis* del compuesto del título (D11a) en forma de una mezcla ~4:1 con el isómero *trans*.

Descripción 12. 1-(*trans*-4-Etoxiciclohexil)piperidin-4-amina (D12)



(D12)

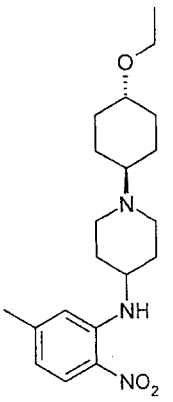
Método A

Se disolvió {1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (D11b, 920 mg, 4,299 mmol) en diclorometano (6 ml) y se trató con HCl (21 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se evaporó. El material bruto se pasó a través de un cartucho SCX para producir la base libre del compuesto del título en forma de un polvo pardo pálido (865 mg, 4,0 mmol, 89%). $M^+ + H = 227$.

Método B

Una mezcla de *trans*-1-(4-etoxiciclohexil)-4-piperidona (D45, 13,2 g), amoniaco 2 M en metanol (300 ml) y pasta de paladio al 10% sobre carbono (4 g) se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) y a temperatura ambiente durante una noche, después se añadió más pasta de paladio al 10% sobre carbono (1 g), se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante un fin de semana y después se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (9,5 g) en forma de un aceite.

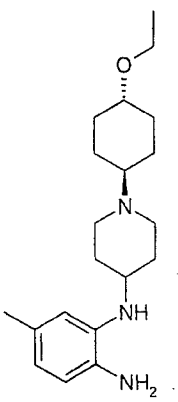
Descripción 13. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D13)



(D13)

A una solución de 1-(*trans*-4-etoxiciclohexil)piperidin-4-amina (D12, 150 mg, 0,70 mmol) en dimetilformamida seca (6 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,11 ml, 1 equiv., 0,70 mmol) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (103 mg, 1 equiv., 0,70 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 80°C durante 24 horas. Se mostró que la reacción se había completado mediante análisis por TLC. Después, la reacción se completó con microondas a 150°C durante un total de 30 minutos. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y el material bruto se vertió en agua; la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y como alternativa los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía (acetato de etilo/n-hexano) sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ para producir el compuesto del título en forma de una goma amarilla (118 mg, 50%). $M^+ + H = 362$.

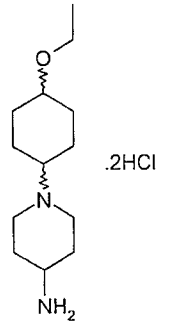
Descripción 14. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D14)



(D14)

Se disolvió 1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D13, 118 mg, 0,33 mmol) en etanol (3 ml) y se añadió una suspensión acuosa de Níquel Raney (1 ml de una suspensión al 50%) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de hidrazina monohidrato (0,15 ml, 15 equiv., 5,0 mmol) durante 30 minutos. La reacción se dejó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (110 mg, 100%). $M^+ + H = 332$.

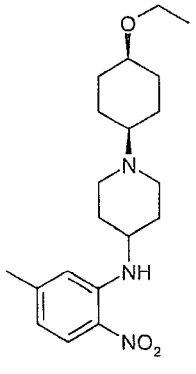
Descripción 15. Sal dihidrocloruro de *cis/trans*-1-(4-etoxiciclohexil)piperidin-4-amina (D15)



(D15)

Se disolvió {1-[4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D11a, 2,6 g, 8,0 mmol) en diclorometano (12 ml) y se trató con HCl (35 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de una mezcla de los isómeros *cis/trans* (2,17 g, 9,631 mmol, 100%). $M^+ + H = 227$.

Descripción 16. 1-[*cis*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D16)

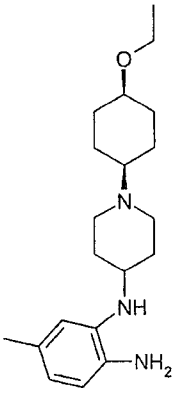


(D16)

242

Se disolvieron parcialmente 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenceno (300 mg, 1 equiv.), dihidrocloruro de *cis/trans*-1-[4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D15, 600 mg, 1 equiv., 2 mmol) y diisopropiletilamina (1 ml, 3 equiv.) en dimetilformamida (2,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 200°C con microondas durante 25 minutos. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua/salmuera; la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y como alternativa los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ para producir el compuesto del título (isómero *cis*) (160 mg). $M^+ + H = 362$.

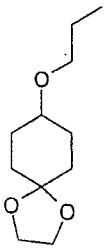
Descripción 17. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*cis*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D17)



(D17)

Se disolvió 1-[*cis*-4-(etiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D16, 160 mg, 0,44 mmol) en etanol (3 ml) y se añadió una suspensión acuosa de Níquel Raney (1 ml de una suspensión al 50%) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de hidrazina monohidrato (0,21 ml, 15 equiv., 6,6 mmol) durante 30 minutos. La reacción se dejó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (147 mg, 100%). $M^+ + H = 332$.

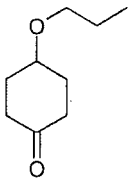
Descripción 18. 8-(Propiloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D18)



(D18)

Una solución agitada de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4 g, 25,3 mmol) y 1-bromopropano (2,78 ml, 30,36 mmol) en N-metilpirrolidin-2-ona (35 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con NaH (al 60%, 1,1 g), después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió 1-bromopropano (1 ml, 10,92 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con hexano (20 ml x 3). Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y después se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (3,4 g, rendimiento de 68%). ^1H RMN δ ($CDCl_3$ 400 MHz): 0,8-0,9 (3H, t), 1,5-1,85 (10H, m), 3,4 (3H, m), 3,9 (4H, m).

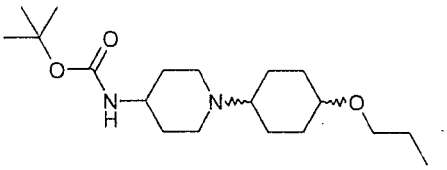
Descripción 19. 4-(Propiloxi)ciclohexanona (D19)



(D19)

Una solución agitada de 8-(propiloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D18, 3,4 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se trató con ácido HCl 5 M (35 ml) y se agitó durante una noche en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se retiró parcialmente al vacío, se añadió agua (~20 ml), la solución se extrajo con diclorometano (~20 ml x 3) y el extracto se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (2,7 g, rendimiento de 98%). Este producto bruto usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

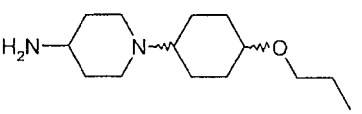
Descripción 20. {1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D20)



(D20)

Una solución agitada de 4-propoxiciclohexanona (D19, 2,7 g, 0,017 mol) y 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (3,6 g, 0,017 mol) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con triacetoxiborohidruro sódico (3,8 g, 0,02 mol) y después la mezcla resultante se agitó bien a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con agua, se extrajo con diclorometano (30 ml x 3) y los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre $MgSO_4$ y después se concentraron al vacío. El material bruto se eluyó sobre un cartucho SCX, primero con diclorometano para retirar las impurezas y después con NH_3 2 M en metanol para recoger la mezcla de isómeros, más una pequeña cantidad de material de partida. Esta mezcla se cromatografió sobre una columna de sílice (100 g durante 3,4 g de producto bruto: de 5% a 5% 3 VC, de 5% a 20% 10 VC, de 20% a 20% 2 VC de NH_3 0,4 M en metanol/diclorometano) para producir 2,1 g de la mezcla del compuesto del título (rendimiento de 36%).

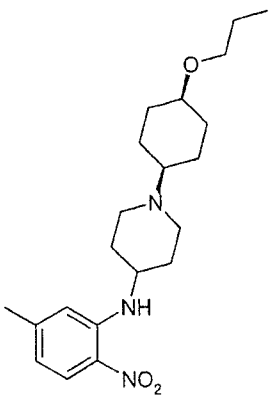
Descripción 21. Dihidrocloruro de *cis/trans*-1-[4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D21)



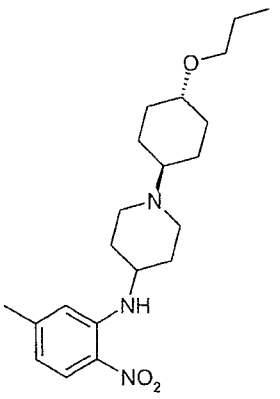
2HCl (D21)

Una mezcla de {1-[4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D20, 2,1 g; 6,17 mmol) en éter dietílico (15 ml) se trató con una solución 1 M de HCl en éter dietílico (15 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla que contenía un precipitado blanco se recogió por filtración y después se secó para producir la mezcla del título en forma de un sólido blanco (1,2 g, rendimiento de 81%).

Descripción 22. *N*-(5-Metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D22a) y *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D22b)



(D22a)



(D22b)

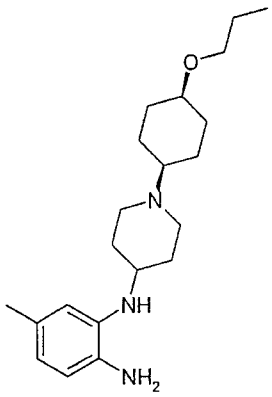
Una mezcla de dihidrocloruro de *cis/trans*-1-[4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D21, 1,2 g, 3,8 mmol), 3-fluoro-4-nitrotolueno (570 mg, 3,8 mmol) y diisopropiletilamina (2,5 ml 14,7 mmol; 3 equiv.) en dimetilformamida (20 ml) se agitó y se calentó a 80ºC durante una noche en una atmósfera de argón. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho SCX y la mezcla *cis/trans* se recogió por elución de NH_3 2 M en metanol. La separación de los isómeros se obtuvo por cromatografía sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ (100 g durante 1,4 g de material bruto: de etilo de 0% a 20% acetato/hexano, 20 VC). La cromatografía se repitió dos veces, produciendo 410 mg del isómero *cis* y 340 mg del isómero *trans* (rendimiento de 55%).

Cis (D22a): ^{1}H RMN δ ($CDCl_3$ 400 MHz): 0,9 (3H, t), 1,2-1,35 (4H, m), 1,55-17 (4H, m), 1,9 (2H, m), 2,1 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,35 (1H, m), 2,4 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,4 (2H, t), 3,55 (1H, m), 6,4 (1H, d), 6,6 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,2 (1H, d). MH^+ 376 y 377.

Trans (D22b): ^{1}H RMN 5 ($CDCl_3$ 400 MHz): 0,9 (3H, t), 1,4 (2H, m), 1,55-175 (8H, m), 2,0 (2H, m), 2,1 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,4 (1H, m), 2,5 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,35 (2H, t), 3,5 (1H, m), 3,55 (1H, m), 6,4 (1H, d), 6,6 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,2 (1H, d). MH^+ 376 y 377.

Descripción 23. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil]amina (D23)

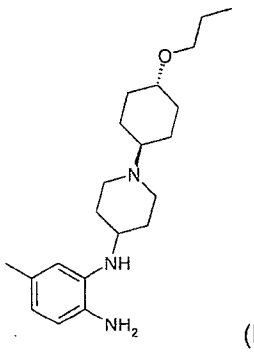
246



(D23)

Una solución agitada de *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D22a, 440 mg, 1,17 mmol) en etanol (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con níquel Raney (~50 mg) seguido de una adición gota a gota de hidrazina hidrato (2 ml, 30,4 mmol) y se calentó a 50ºC durante 3 h. La solución se filtró a través de una capa de Kieselguhr y después se concentró al vacío para dar 400 mg (rendimiento de 98%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. MH^+ 346 y 347.

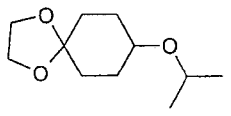
Descripción 24. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D24)



(D24)

Una suspensión agitada de *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D22b, 340 mg, 0,9 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con níquel Raney (~30 mg) seguido de una adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,28 ml, 9,5 mmol) y se calentó a 50ºC durante 3 h. La solución se filtró a través de una capa de Kieselguhr y después se concentró al vacío para dar 310 mg (rendimiento de 99%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. MH^+ 346 y 347.

Descripción 25. 8-[(1-Metiletil)oxi]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D25)

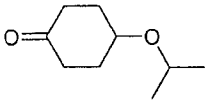


(D25)

Una mezcla de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1, 5,0 g, 0,032 mol), 2-yodopropano (25 ml) y óxido de plata (I) (14 g, 0,060 mol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se agitó en la oscuridad durante 6 días, seguido de 6 días de reposo. La mezcla se trató con éter dietílico (40 ml) y se filtró a través de Kieselguhr, lavando bien con éter dietílico. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en hexano (150 ml), se lavó con agua (150 ml), después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir un aceite incoloro (4,89 g) que contenía aprox. 80% del compuesto del título junto con 4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexanona de la hidrólisis del cetal. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,13 (6H, d), 1,5-1,59 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,75-1,88 (4H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m).

Descripción 26. 4-[(1-Metiletil)oxi]ciclohexanona (D26)

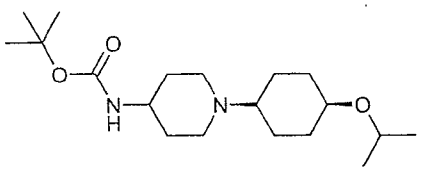


(D26)

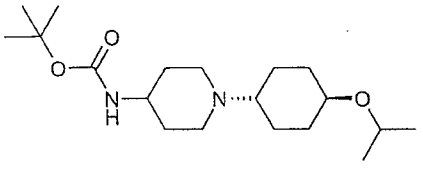
Una solución de la mezcla de 8-[(1-metiletil)oxi]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano y 4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexanona (~4:1) (D25, 4,89 g, ~0,025 mol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con ácido HCl 5 M (50 ml) y se agitó bien durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,9 g, 100%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,19 (6H, d), 1,88-2,08 (4H, m), 2,22-2,32 (2H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 3,70-3,84 (2H, m).

Descripción 27. (1-{*cis*-4-[(1-Metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D27a) y (1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D27b)



D27a



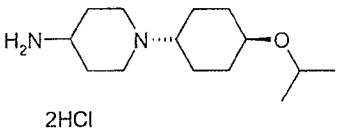
D27b

Una solución agitada de 4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexanona (D26, 3,9 g, 0,025 mol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (5,0 g, 0,025 mol), seguido de la adición en porciones durante 10 minutos de triacetoxiborohidruro sódico (7,4 g, 0,035 mol). Se añadió más diclorometano (50 ml) para facilitar la agitación que se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató cuidadosamente con metanol (5 ml), se agitó durante 20 minutos, después se añadió una solución al 2% de Na_2CO_3 (200 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El aceite amarillo residual (8,6 g) se trituró con éter de petróleo 60-80 (80 ml), lo que provocó la inmediata cristalización de un sólido blanco. Éste se retiró por filtración, se lavó con éter de petróleo 60-80, se secó y después se recristalizó en 9:1 de éter de petróleo 60-80/diclorometano para producir el isómero *trans* del compuesto del título (D27b) en forma de un sólido blanco (0,85 g).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,12 (6H, d), 1,18-1,50 (6H, m), 1,44 (9H, s), 1,80-2,05 (6H, m), 2,20-2,32 (3H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,15-3,26 (1H, m), 3,38-3,50 (1H, m), 3,64-3,73 (1H, m), 4,37-4,47 (1H, m).

La concentración al vacío de las aguas madre de la primera cristalización produjo 7,3 g de un aceite amarillo que contenía el isómero *cis* del compuesto del título (D27a) en forma de una mezcla ~4:1 con el isómero *trans*.

Descripción 28. Dihidrocloruro de 1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinamina (D28)



2HCl (D28)

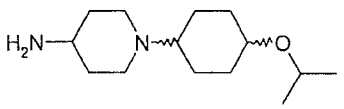
Una solución agitada de (1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (D27b, 850 mg, 2,5 mmol) en diclorometano

249

(10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con HCl 4 M/dioxano (5 ml; 20 mmol), se mantuvo durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico (20 ml), se agitó durante 5 minutos y después el sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (730 mg, 93%).

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,05 (6H, d), 1,08-1,22 (2H, m), 1,43-1,60 (2H, m), 1,93-2,20 (8H, m), 2,98-3,15 (3H, m), 3,20-3,55 (5H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 8,46 y 8,60 (juntos 3H, 2 x s a), 10,84 y 10,95 (juntos 1H, 2 x s a).

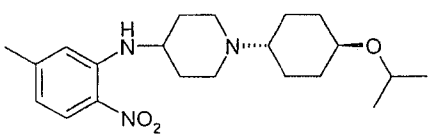
Descripción 29. Dihidrocloruro de *cis/trans*-1-{4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinamina (D29)



2HCl (D29)

Una solución de (1-{cis-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D27a, ~4:1 de *cis:trans*, 7,3 g, 0,021 mol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con HCl 4 M/dioxano (30 ml; 0,12 mol) y se agitó bien durante 18 h. La mezcla que contenía un precipitado blanco se concentró al vacío y el residuo se trató con éter dietílico (100 ml), se agitó bien durante 5 minutos y después el sólido se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título (mezcla ~4:1 de isómeros *cis:trans*) en forma de un sólido blanco (4,46 g, 67%).

Descripción 30. 1-{*trans*-4-[(1-Metiletil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D30)



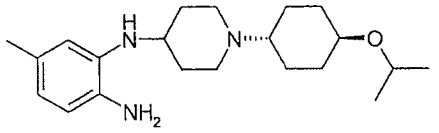
(D30)

Una mezcla agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (155 mg, 3,0 mmol), diisopropiletilamina (0,53 ml, 3,0 mmol) y dihidrocloruro de 1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinamina (D28, 250 mg, 0,80 mmol) en dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de argón se calentó a 200°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó, se concentró al vacío y el residuo se cargó

sobre un cartucho SCX (10 g), que se lavó con diclorometano seguido de metanol para retirar los contaminantes no básicos y después con NH_3 2 M/metanol para retirar el producto. La purificación adicional por cromatografía sobre gel de sílice (20 g) eluyendo con metanol al 0-5%/diclorometano produjo el compuesto del título en forma de un sólido naranja oscuro (220 mg, 74%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,14 (6H, d), 1,20-1,38 (4H, m), 1,58-1,72 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,00-2,12 (4H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,38-2,48 (2H, m), 2,83-2,93 (2H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 3,65-3,77 (1H, m), 6,43 (1H, dd), 6,61 (1H, s), 8,06 (1H, d), 8,19 (1H, d).

Descripción 31. (2-Amino-5-metilfenil)(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)amina (D31)

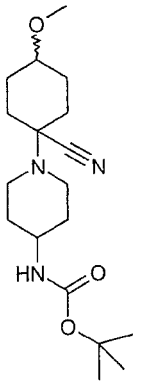


(D31)

Una suspensión agitada de 1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D30, 220 mg, 0,59 mmol) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con níquel Raney (~20 mg) seguido de la adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,18 ml, 5,0 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h, después se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido gris pálido (187 mg, 92%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,14 (6H, d), 1,18-1,37 (4H, m), 1,42-1,56 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 1,98-2,12 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,27-2,42 (3H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,00-3,30 (4H, m a), 3,63-3,75 (1H, m), 6,43-6,49 (2H, m), 6,62 (1H, dd).

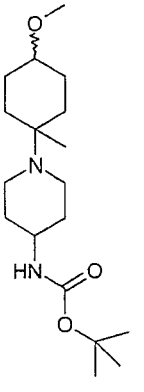
Descripción 32. [1-(1-Ciano-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D32)



(D32)

Se añadió cianuro potásico (320 mg; 5 mmol) a una mezcla de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g), 4-(metiloxi)ciclohexanona (D3; 640 mg; 5 mmol) y ácido clorhídrico 2,5 M (2,0 ml; 5 mmol). Después de 2 h a temperatura ambiente la mezcla se repartió entre agua y diclorometano. El secado y la evaporación dio el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros *cis y trans*, 1,1 g.

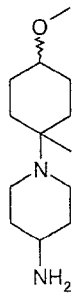
Descripción 33. [1-(1-Metil-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D33)



(D33)

Se añadió bromuro de metilmagnesio (5,0 ml de una solución 3 M en éter dietílico) a una solución de [1-(1-ciano-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D32, mezcla de isómeros) (1,1 g; 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la solución se repartió entre una solución acuosa de sal de Rochelle y diclorometano. El secado, la evaporación y la cromatografía (50 g de sílice, metanol de 0 a 10% en diclorometano) dieron el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans, 400 mg.

Descripción 34. *cis/trans*-1-[1-Metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D34)

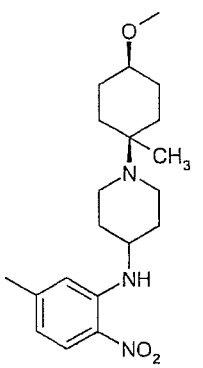


(D34)

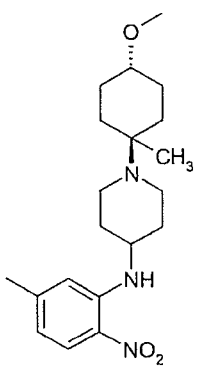
Se disolvió {1-[1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D33, 360 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió HCl (10 equiv., 11 mmol, 2,8 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por SCX para producir el compuesto del título, 200 mg, 60%.

^{1}H RMN δ (d^{6}DMSO, 400 MHz) 0,750 (3H, d), 1,100 (31-1, m), 1,522 (9H, m), 1,838 (1H, d), 1,973 (2H, m), 2,433 (1H, m), 2,770 (2H, t), 3,121 (1H, m), 3,195 (3H, d), 3,329 (1H, s a).

Descripción 35. *cis y trans*-1-[1-Metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (*cis* = D35a, *trans* = D35b)



(D35a)

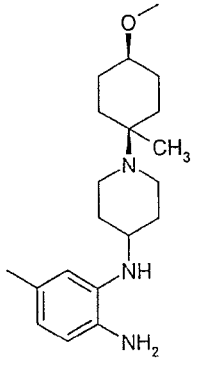


(D35b)

Se disolvieron 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenceno (1 equiv., 136 mg), *cis/trans*-1-[1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D34, 1 equiv., 200 mg, 0,88 mmol) y la base de Hunig diisopropiletilamina (1 equiv., 150 µl) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 100ºC durante una noche. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en

salmuera; la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y como alternativa los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice (metanol-NH_3-diclorometano) para producir los dos isómeros separados, (*cis,* D35a, 118 mg) y (*trans,* D35b, 61 mg), rendimiento total de 56%, $M^+ + H = 362$.

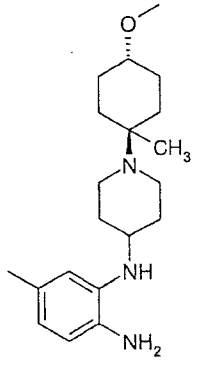
Descripción 36. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(metiloxi)-ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D36)



(D36)

Se disolvió 1-[*cis*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D35a, 118 mg, 0,327 mmol) en etanol (8 ml) y se añadió Ni-Raney (0,3 ml de una suspensión acuosa al 50%) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 50°C y se añadió gota a gota hidrazina hidrato (10 equiv., 3,2 mmol, 0,1 ml) a 50°C. La reacción se agitó a 50°C hasta que no se observó más material de partida mediante análisis por TLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite; posteriormente, el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 91 mg, 84%, $M^+ + H = 332$.

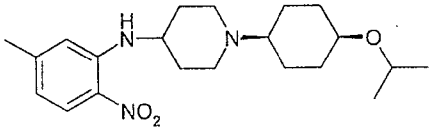
Descripción 37. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*trans-1*-metil-4-(metiloxi)-ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D37)



(D37)

Se disolvió 1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D35b, 60 mg, 0,166 mmol,) en etanol (4 ml) y se añadió Ni-Raney (0,2 ml de una suspensión acuosa al 50%) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 50°C y se añadió gota a gota hidrazina hidrato (10 equiv., 1,6 mmol, 0,05 ml) a 50°C. La reacción se agitó a 50°C hasta que no se observó más material de partida mediante análisis por TLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite; posteriormente, el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 30 mg, 55%, $M^+ + H = 332$.

Descripción 38. 1-{*cis*-4-[(1-Metiletil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D38)

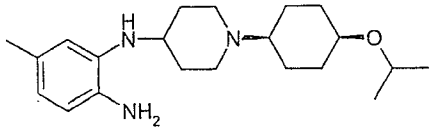


(D38)

Una mezcla agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (250 mg, 1,6 mmol), diisopropiletilamina (0,86 ml, 4,8 mmol) y dihidrocloruro de *cis/trans*-1-{4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinamina (D29, ~4:1 de *cis/trans*, 400 mg, 1,3 mmol) en dimetilformamida (8 ml) en una atmósfera de argón se calentó a 200°C durante 12 minutos en un reactor de microondas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó, se concentró al vacío y el residuo se cargó sobre un cartucho SCX (20 g), que se eluyó con diclorometano seguido de metanol para retirar los contaminantes no básicos y después con NH_3 2 M/metanol para retirar el producto. La solución del producto se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ (100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-20%/hexano para obtener el compuesto del título en forma del isómero de elución más rápida. Éste se obtuvo en forma de un aceite naranja (186 mg, 38%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,14 (6H, d), 1,33-1,46 (2H,'m), 1,52-1,78 (6H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,40-2,50 (2H, m), 2,82-2,93 (2H, m), 3,48-3,68 (3H, m), 6,42 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,19 (1H, d).

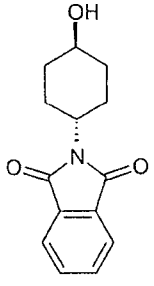
Descripción 39. (2-Amino-5-metilfenil)(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]-ciclohexil}-4-piperidinil)amina (D39)



(D39)

Una suspensión agitada de 1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D38, 186 mg, 0,50 mmol) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con níquel Raney (~20 mg) seguido de la adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,15 ml, 5,0 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h, después se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite gris (170 mg, 99%). ^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,13 (6H, d), 1,33-1,80 (8H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,29-2,42 (3H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 3,05-3,40 (4H, m a), 3,53-3,70 (2H, m), 6,41-6,50 (2H, m), 6,61 (1H, d).

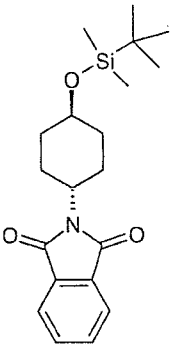
Descripción 40. *trans*-*N*-(4-Hidroxiciclohexil)ftalimida (D40)



(D40)

Se añadió N-etoxicarbonilftalimida (100 g; 0,46 mol) a una mezcla de hidrocloruro de *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (69 g; 0,46 mol), carbonato potásico (158 g; 1,15 mol) y agua (11) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h, el compuesto del título se aisló por filtración, lavando con agua y después con acetato de etilo, 95 g.

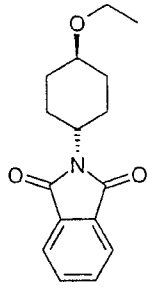
Descripción 41. *trans*-*N*-(4-*terc*-Butildimetilsililoxiciclohexil)ftalimida (D41)



(D41)

Se añadió en porciones cloruro de terc-butildimetilsililo (60 g; 0,39 mol) a una mezcla de *trans*-N-(4-hidroxiciclohexil)ftalimida (D40, 95 g; 0,39 mol), imidazol (55 g; 0,78 mol) y DMF (200 ml) a 20-30°C (temperatura interna, refrigeración con hielo). Después de agitar durante 3 h más a 40°C, la mezcla se repartió entre agua/hexano. El secado y la evaporación de la capa orgánica dieron el compuesto del título cristalizado en pentano, 92 g.

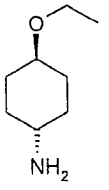
Descripción 42. *trans*-N-(4-Etoxiciclohexil)ftalimida (D42)



(D42)

Se añadió acetaldehído (10 ml; 0,17 mol) en acetonitrilo (50 ml) durante 30 minutos a una solución de *trans*-N-(4-terc-butildimetilsililoxiciclohexil)ftalimida (D41; 50,0 g; 0,14 mol), tribromuro de bismuto (6,7 g; 0,015 mol) y trietilsilano (27 ml; 0,18 mol) en acetonitrilo (500 ml) agitada a la temperatura del baño de hielo y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido gris resultante y el filtrado se trataron por separado. El filtrado se evaporó y se trató con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,35 g). El sólido gris se lavó con diclorometano, el extracto de diclorometano se evaporó y el residuo se agitó con hexano (200 ml) para dar una segunda extracción del compuesto del título en forma de un sólido blanco (17,47 g).

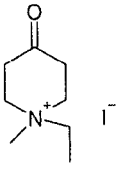
Descripción 43. *trans*-4-Etoxiciclohexilamina (D43)



(D43)

Una solución de *trans*-N-(4-etoxiciclohexil)ftalimida (D42, 16,35 g), hidrazina hidrato (12 ml) en etanol (300 ml) y metanol (200 ml) se agitó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró para dar una suspensión, que se trató con éter dietílico y se filtró. El filtrado se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un aceite viscoso contaminado con éter (8,16 g).

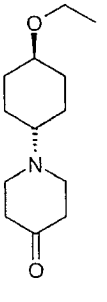
Descripción 44. Yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D44)



(D44)

Se añadió en porciones yodometano (65 ml; 1,00 mol) a una solución de 1-etil-4-piperidona (100 g; 0,79 mol) en acetona (1 l) a 20-30°C (temperatura interna, refrigeración con hielo). Después de agitar durante 3 h más, el compuesto del título se obtuvo por filtración, y lavando con acetona (189 g).

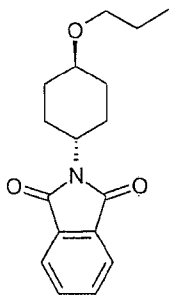
Descripción 45. *trans*-1-(4-Etoxiciclohexil)-4-piperidona (D45)



(D45)

Una mezcla de metyoduro de 1-etil-4-piperidona (D44, 27 g), *trans*-4-etoxiciclohexilamina (D43, 8,16 g, 0,065 mol), carbonato potásico (13,5 g), agua (100 ml) y etanol (200 ml) se calentó durante 3 horas a 80°C y después se enfrió durante una noche. La mezcla se repartió entre bicarbonato sódico acuoso y diclorometano. La capa de diclorometano se separó, se lavó con salmuera y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (13,2 g).

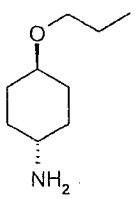
Descripción 46. *trans*-N-(4-Propoxiciclohexil)ftalimida (D46)



(D46)

Una solución de *trans*-N-(4-terc-butildimetilsililoxiciclohexil)ftalimida (D41, 45 g) en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente se trató secuencialmente con trietilsilano (24 ml), tribromuro de bismuto (6 g) y (gota a gota) propanal (11 ml) a 20-30°C (temperatura interna, refrigeración con hielo). Después de 30 min más, la solución se repartió entre bicarbonato sódico acuoso/acetato de etilo. El secado y la evaporación de la capa orgánica dieron el compuesto del título cristalizado en pentano, 20 g.

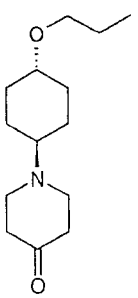
Descripción 47. *trans*-4-Propoxiciclohexilamina (D47)



(D47)

Una mezcla de *trans*-N-(4-propoxiciclohexil)ftalimida (D46, 20 g), hidrazina hidrato (15 ml) y etanol (400 ml) se calentó a 80°C durante 2 h, después se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo resultante se disolvió de nuevo en éter dietílico, se filtró y se evaporó de nuevo para dar el compuesto del título, 11 g.

Descripción 48. *trans*-1-(4-Propoxiciclohexil)-4-piperidona (D48)



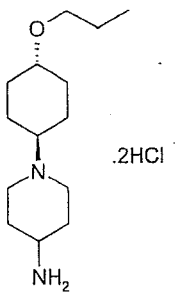
(D48)

Se añadió metyoduro de 1-etil-4-piperidona (D44, 26 g) a una mezcla a la

259

temperatura de reflujo de *trans-4*-propoxiciclohexilamina (D47, 11 g), carbonato potásico (1 g), agua (75 ml) y etanol (150 ml) durante 30 min y después la mezcla se calentó durante 30 minutos más a 80°C, después se enfrió, se repartió entre bicarbonato sódico acuoso/diclorometano y se purificó por cromatografía (columna de sílice 40+M Biotage, metanol de 0 a 10% en diclorometano que contenía amoniaco 0,2 M) para dar el compuesto del título, 8 g.

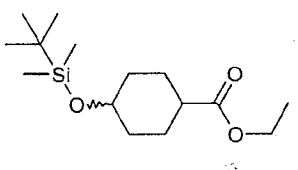
Descripción 49. Dihidrocloruro de *trans*-1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D49)



(D49)

Una mezcla de *trans*-1-(4-propoxiciclohexil)-4-piperidona (D48, 7,5 g), amoniaco 2 M en metanol (100 ml) y pasta de paladio al 10% sobre carbono (100 mg) se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) y a temperatura ambiente durante 18 h y después se filtró y se evaporó. El residuo se convirtió en la sal dihidrocloruro para dar el compuesto del título, cristalizado en éter dietílico, 7,5 g.

Descripción 50. 4-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D50)



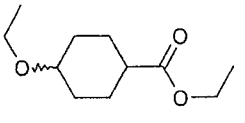
(D50)

Se añadió en porciones cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (115 g; 0,76 mol) durante 1 hora a una solución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (118 g; 0,68 mol), imidazol (103 g; 1,52 mol) y dimetilformamida (400 ml) agitada en una atmósfera de argón. Se observó una pequeña exotermia que provocó un aumento en la temperatura de la mezcla de reacción a ~40°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en una solución al 10% de ácido cítrico (2 l) y se extrajo con éter dietílico (2 x 800 ml). Los extractos de éter se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un aceite (198,4 g)

260

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,01 (6H, m), 0,85 (9H, s), 1,2 (3H, m), 1,3-1,5 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,85-2 (3H, m), 2,15-2,3 (1H, m) 3,5 (0,4H, m) 3,86 (1H, m) 4,1 (1H, m).

Descripción 51. 4-(Etiloxi)ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D51)

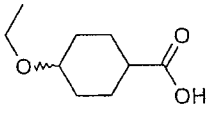


(D51)

Se disolvió 4-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D50, 35 g, 122 mmol) en CH_3CN (250 ml) y se añadieron gota a gota Et_3SiH (1,2 equiv., 146 mmol, 23 ml), $BiBr_3$ (4% en moles, 4,9 mmol, 2,2 g) a temperatura ambiente seguido de acetaldehído (1,2 equiv., 8,2 ml) que se añadió lentamente a 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y después la mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir la mezcla bruta que se purificó por cromatografía sobre sílice (columna Biotage 65i, EtOAc-nhex) para producir el compuesto del título, 21 g, 87%.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,1 (3H, m), 1,15 (3H, m), 1,492-3,212 (asumir 10 H, serie de señales anchas y multipletes), 3,312 (2 H, m), 4,041 (2H, m).

Descripción 52. Ácido *cis/trans*-4-(etiloxi)ciclohexanocarboxílico (D52)



(D52)

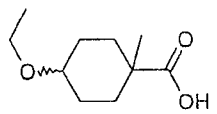
Se disolvió 4-(etiloxi)ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D51, 21 g, 105 mmol) en MeOH-THF (100 ml-100 ml) y se añadió lentamente NaOH (5 equiv., 0,5 mol, 40 ml, solución acuosa 12,5 N) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el THF/MeOH se evaporó y el material bruto se lavó con Et_2O. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc (2 x); los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, 17,3 g, 96%.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,1 (3H, m), 1,3-3,201 (asumir 10 H, serie de

261

señales anchas y multipletes), 3,417 (2H, m), 12,1 (1H, s ancho).

Descripción 53. Ácido *cis/trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D53)

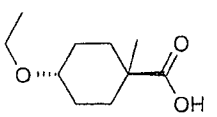


(D53)

Una solución agitada de diisopropilamina (2,3 equiv., 0,231 mol, 33 ml) en THF seco (400 ml) a -20°C en una atmósfera de argón se trató durante 10 min con n-butillitio 2,5 M en hexano (2,3 equiv., 93 ml; 0,231 mol) y después se dejó calentar a 0°C y en agitación durante 15 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a -10°C y se trató durante 10 min con una solución de ácido *cis/trans-4*-(etiloxi)ciclohexanocarboxílico (D52, 17,3 g, 0,1 mol) en ~50 ml de THF seco. La solución amarilla resultante se calentó a 50°C durante 2,5 h, después se enfrió a 0°C y se trató con yodometano (3 equiv., 0,3 mol, 19 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 10°C, se trató con una solución al 10% de ácido cítrico (200 ml) y después el disolvente se evaporó hasta la mitad de su volumen y se concentró al vacío. La mezcla residual se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (150 ml x 2), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 16,2 g, 87%, una mezcla de isómeros *cis:trans*.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,086 (asumir 8H, m), 1,510 (3H, m), 1,698 (1H, m), 1,781 (1H, m), 2,005 (1H, m), 3,191 (1/2H, m), 3,392 (2H, m), 3,606 (1/2H, m), 12,2 (1H, s a).

Descripción 54. Ácido *trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D54)



(D54)

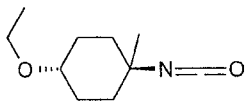
Se disolvió ácido *cis/trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D53, 16,2 g, 87,1 mmol) en cloruro de tionilo (15 equiv., 1,31 mol, ~95 ml) a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a reflujo a 85°C durante 4 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el cloruro de tionilo se evaporó azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en THF (100 ml), se trató con una solución acuosa al 5% de Na_2CO_3 (500 ml) y se agitó bien a temperatura ambiente durante 20 minutos. El residuo acuoso se lavó con Et_2O (2), después se acidificó y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron

262

(Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título, 6,5 g, 40%

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,076 (6H, m), 1,505 (6H, m), 1,693 (2H, m), 3,331 (1H, m), 3,394 (2H, c), 12,1 (1H, s a).

Descripción 55. *trans*-4-(Etiloxi)-1-isocianato-1-metilciclohexano (D55)

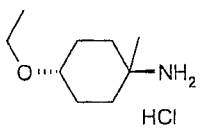


(D55)

Una solución agitada de ácido *trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D54, 5,5 g, 29,5 mmol) en tolueno (120 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con trietilamina (1,3 equiv., 37,7 mmol, 5,3 ml) y difenilfosforilazida (1 equiv., 29,5 mmol, 6,4 ml) y se calentó a 85°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se trató con una solución 1 M de NaOH 1 M (300 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, 5 g, 94%.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,092 (3H, t), 1,330 (3H, s), 1,487-1,691 (8H, m), 3,392 (2H,q), 3,477 (1H, m).

Descripción 56. Monohidrocloruro de [*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]amina (D56)



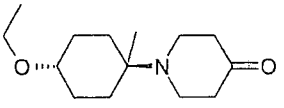
(D56)

Una solución de *trans*-4-(etiloxi)-1-isocianato-1-metilciclohexano (D55, 5,0 g, 27,3 mmol) en THF (100 ml) se trató con ácido HCl acuoso 5 M (5,5 equiv., 150 mmol, 30 ml), se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante una noche y después se concentró al vacío. El semi-sólido residual se trituró con Et_2O para dar una primera extracción del compuesto del título en forma de un sólido blanco, 2,8 g. Las aguas madre se evaporaron, se disolvieron de nuevo en THF (50 ml) y se trataron con ácido HCl acuoso 5 M (15 ml) y la mezcla se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se secó en el horno a 50°C antes de la trituración con Et_2O. Esta trituración final produjo 646 mg adicionales del compuesto del título.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,084 (3H, t), 1,256 (3H, s), 1,378 (2H, m),

1,619 (4H, m), 1,847 (2H, m), 3,243 (1H, m), 3,424 (2H, c), 8,090 (3H, s a).

Descripción 57. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinona (D57)

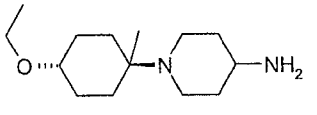


(D57)

Una solución agitada de monohidrocloruro de [*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]amina (D56, 3,44 g, 17,8 mmol) en una mezcla de etanol (216 ml) y agua (108 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con carbonato potásico (1,1 equiv., 19,6 mmol, 2,7 g) seguido de yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D44, 1,5 equiv., 26,7 mmol, 7,1 g) y después se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después el residuo acuoso se trató con una solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto bruto que se cromatografió sobre gel de sílice (columna Biotage 65i) eluyendo con MeOH al 0-10%/NH_3/DCM para producir el compuesto del título, 2,3 g, 54%.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0,855 (3H, s), 1,099 (3H, t), 1,421 (2H, m), 1,544 (4H, m), 1,793 (2H, m), 2,297 (4H, t), 2,726 (4H, t), 3,377-3,430 (3H, t + m).

Descripción 58. Dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D58)



2HCl (D58)

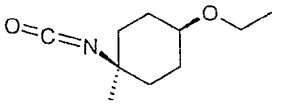
Una solución de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinona (2,3 g, 9,62 mmol) en NH_3 2 M/MeOH (200 ml) se trató con Pd al 10%/C (510 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de (344,74 kPa (50 psi)) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dar la base libre del compuesto del título. Ésta se trató con 10 ml de HCl (solución 1 M en Et_2O) y se agitó en MeOH (20 ml) durante 10 min. Posteriormente, el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco 2,8 g, conversión completa.

^{1}H RMN δ (DMSO, 250 MHz, a 352,2 K): 1,091 (6H, m a), 1,336 (2H, m),

264

1,695-1,865 (7H, m), 2,067 (2H, d a), 2,531 (1H, a), 3,187-3,317 (asumir 6H, serie de señales anchas y multiseries), 3,434 (2H, c), 8,496 (2H, s a).

Descripción 59. *cis*-4-(Etiloxi)-1-isocianato-1-metilciclohexano (D59)

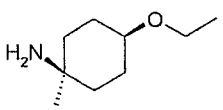


(D59)

Una solución agitada de ácido *cis/trans*-4-(etoxi)-1-metilciclohexanocarboxílico (D53, 2,0 g, 10,7 mmol) en tolueno (40 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con trietilamina (1,95 ml, 14,0 mmol) y difenilfosforilazida (2,3 ml, 10,7 mmol) y se calentó a 80°C durante 45 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se trató con una solución 1 M de NaOH (50 ml) y Et_2O (50 ml), se agitó bien y la solución orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo (1,7 g), que se cromatografió sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc al 0-10%/hexano. Esto produjo el compuesto del título en forma del componente con el rf inferior (215 mg) junto con fracciones mixtas que contenían los dos isómeros.

^{1}H RMN (isómero cis) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,20 (3H, t), 1,32-1,50 (5H, m), 1,5-1,66 (2H, m), 1,78-1,96 (4H, m), 3,16-3,26 (1H, m), 3,48-3,58 (2H, c)

Descripción 60. Hidrocloruro de [*cis*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]amina (D60)

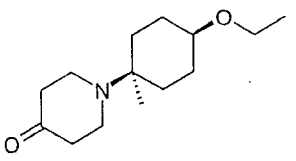


HCl (D60)

Una solución de *cis*-4-(etiloxi)-1-isocianato-1-metilciclohexano (D59, 215 mg, 1,17 mmol) en THF (5 ml) se trató con ácido HCl 5 M (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar las cantidades traza de agua. El aceite incoloro residual se secó al vacío durante 2 días. La trituración del semi-sólido restante con Et_2O (5 ml) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (213 mg, 94%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,19 (3H, t), 1,50 (3H, s), 1,55-1,77 (4H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 2,02-2,15 (2H, m), 3,34-3,40 (1H, m), 3,47 (2H, c), 8,40 (3H, s a).

Descripción 61. 1-[*cis*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinona (D61)

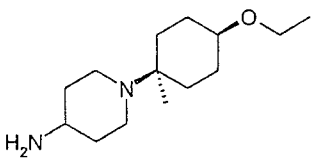


(D61)

Una solución agitada de hidrocloruro de [*cis*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]amina (D60, 200 mg, 1,03 mmol) en una mezcla de etanol (12 ml) y agua (6 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con carbonato potásico (156 mg, 1,13 mmol) seguido de yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D44, 404 mg, 1,50 mmol) y después se calentó a 80ºC durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar, se concentró al vacío hasta que se alcanzó un volumen de aprox. 7 ml y después se trató con una solución de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite pardo (250 mg), que se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (140 mg, 57%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,89 (3H, s), 1,13-1,27 (2H, m), 1,20 (3H, t), 1,68-1,80 (4H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,40-2,47 (4H, m), 2,76-2,83 (4H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,52 (2H, c).

Descripción 62. 1-[*cis*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D62)

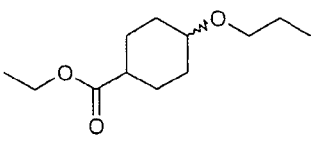


(D62)

Una solución de 1-[*cis*-4-etoxi-1-metilciclohexil]-4-piperidinona (D61, 140 mg, 0,585 mmol) en NH_3 2 M/MeOH (12 ml) se trató con pasta de Pd al 10%/C (30 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de (344,74 kPa (50 psi)) durante 2,5 días. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (140 mg, 100%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,84 (3H, s), 1,04-1,20 (2H, m), 1,20 (3H, t), 1,37-1,50 (2H, m), 1,58-1,72 (4H, m), 1,83-2,00 (4H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,88 (2H, d a), 3,20-3,30 (1H, m), 3,20-3,80 (asumir 4H incluyendo 3,50 = 2H, c).

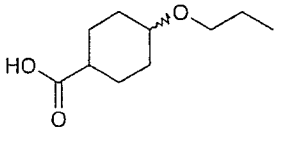
Descripción 63. 4-(Propiloxi)ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D63)



(D63)

Se añadió propionaldehído (6,4 g) en acetonitrilo (50 ml) durante 30 minutos a una solución de 4-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de *cis/trans*-etilo (D50, 25,2 g), tribromuro de bismuto (4,4 g) y trietilsilano (17,5 ml) en acetonitrilo (300 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas más. El disolvente se retiró parcialmente y después el residuo se trató con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título contaminado con residuos de silicona (39,1 g).

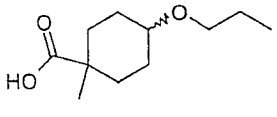
Descripción 64. Ácido *cis/trans*-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D64)



(D64)

El producto de la Descripción 63 (39,1 g), solución al 40% p/p de hidróxido sódico (150 ml), tetrahidrofurano (200 ml) y metanol (150 ml) se agitaron durante aprox. 72 horas. El disolvente se retiró parcialmente y después la mezcla resultante se trató con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter dietílico. La capa de éter se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un aceite (15,42 g).

Descripción 65. Ácido *cis/trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D65)

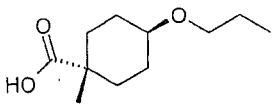


(D65)

Una solución agitada de diisopropilamina (24 ml, 0,17 mol) en THF (300 ml) a -20°C en una atmósfera de argón se trató durante 10 minutos con n-butillitio 2,5 M en hexano (68 ml, 0,17 mol), después se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 15 min. La mezcla se enfrió de nuevo a -10°C y se trató durante 10 minutos con una solución de ácido 4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D64, 13,8 g, 0,074 mol) en

THF. La solución amarilla resultante se calentó a 50°C durante 2,5 h, después se enfrió a 0°C y se trató con yodometano (13,8 ml, 0,22 mol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h, momento en el que se formó un precipitado amarillo. La mezcla se enfrió a 10°C, se trató con una solución al 10% de ácido cítrico (200 ml) y después se concentró al vacío hasta que se alcanzó un volumen de aprox. 250 ml. La mezcla residual se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 250 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo (15,0 g) que era una mezcla aprox. 60:40 de isómeros cis:trans.

Descripción 66. Ácido *trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D66)

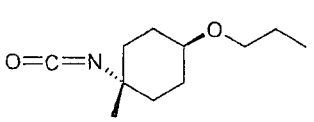


(D66)

Se añadió ácido *cis/trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D65, 13 g, 0,070 mol) a cloruro de tionilo agitado (50 ml), 0,68 mol) a 10°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a 85°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces con tolueno para retirar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo se disolvió en THF (100 ml), se trató con una solución dil. de $NaHCO_3$ (250 ml) y se agitó bien a temperatura ambiente durante 24 h, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de la misma etapa de una reacción a escala menor sobre 2 g de ácido *cis/trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexanocarboxílico se combinó al mismo tiempo. La mezcla combinada se concentró al vacío hasta que se alcanzó un volumen de aprox. 300 ml y el residuo acuoso se lavó con Et_2O (2 x 120 ml), después se acidificó con ácido HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (5,1 g, 34%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,92 (3H, t), 1,24 (3H, s), 1,54-1,74 (8H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 3,33-3,40 (3H, m). 1H no apreciable en el espectro.

Descripción 67. *trans*-1-Isocianato-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexano (D67)



(D67)

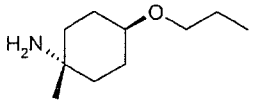
Una solución agitada de ácido *trans*-1-metil-4-

268

(propiloxi)ciclohexanocarboxílico (D66, 5,1 g, 0,027 mol) en tolueno (120 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con trietilamina (4,9 ml, 0,035 mol) y difenilfosforilazida (5,8 ml, 0,027 mol) y se calentó a 85°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se trató con una solución 1 M de NaOH (200 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 150 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,0 g, 100%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,36 (3H, s), 1,50-1,60 (4H, m), 1,65-1,80 (6H, m), 3,33 (2H, t), 3,46-3,52 (1H, m).

Descripción 68. Hidrocloruro de [*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]amina (D68)

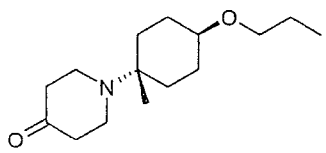


(D68)

Una solución de *trans*-1-isocianato-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexano (D67, 5,0 g, 0,027 mol) en THF (100 ml) se trató con ácido HCl 5 M (25 ml), se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 20 h, después se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar las cantidades traza de agua. El semi-sólido residual se trituró con Et_2O (120 ml) para dar un sólido que se retiró por filtración, se lavó con Et_2O y se secó a 50°C y al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,5 g, 85%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,47 (3H, s), 1-45-1,70 (4H, m), 1,75-2,00 (6H, m), 3,52 (2H, t), 3,40-3,48 (1H, m), 8,38 (3H, s a).

Descripción 69. 1-[*trans*-1-Metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinona (D69)



(D69)

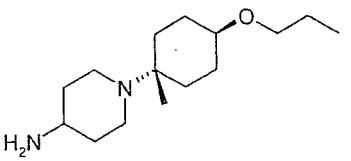
Una solución agitada de hidrocloruro de [*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]amina (D68, 4,5 g, 0,022 mol) en una mezcla de etanol (100 ml) y agua (60 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con carbonato potásico (3,31 g, 0,024 mol) seguido de yoduro de 1-etil-1-metil-4-

269

oxopiperidinio (D44, 8,91 g, 0,033 mol) y después se calentó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar, se concentró al vacío hasta que se alcanzó un volumen de aprox. 60 ml y después el residuo acuoso se trató con una solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite naranja (6,1 g), que se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,45 g, 63%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,93 (3H, s + 3H, t), 1,48-1,72 (8H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,41 (4H, t), 2,82 (4H, t), 3,35-3,45 (3H, t + m).

Descripción 70. 1-[*trans*-1-Metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D70)

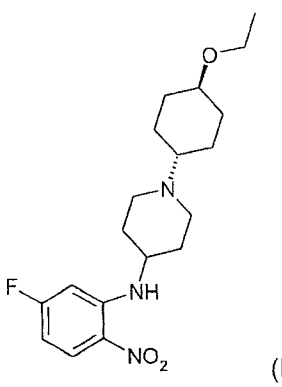


(D70)

Una solución de 1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinona (D69, 2,0 g, 0,0079 mol) en NH_3 2 M/MeOH (60 ml) se trató con Pd al 10%/C (150 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a una presión inicial de 379,21 kPa (55 psi) durante 3,5 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,82 g, 91%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,08 (3H, s a), 1,32-1,45 (2H, m), 1,5-1-60 (2H, m), 1,62-2,60 (asumir 12H, serie de señales anchas), 2,70-3,10 (1H, a), 34,10-3,25 (2H, a), 3,30-3,45 (3H, m), 3,40-4,40 (2H, muy ancho).

Descripción 71. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D71)

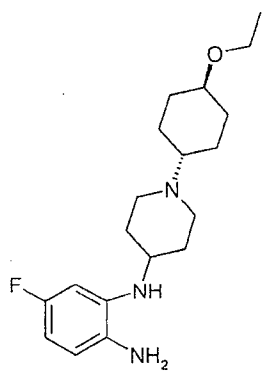


(D71)

Una solución agitada de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (100 mg, 0,63 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,2 mmol) seguido de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D12, 179 mg, 0,60 mmol), se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 h y después se calentó a 50ºC durante 7 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para dar un sólido amarillo que se recristalizó en metanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (120 mg, 55%). MH^+ 366.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,15-1,40 (7H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,05-2,18 (4H, m), 2,30-2,50 (3H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,38-3,50 (1H, m), 3,52 (2H, c), 6,31-6,40 (1H, m), 6,48 (1H, dd), 8,18-8,30 (2H, m).

Descripción 72. N^2-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-1,2-bencenodiamina (D72)



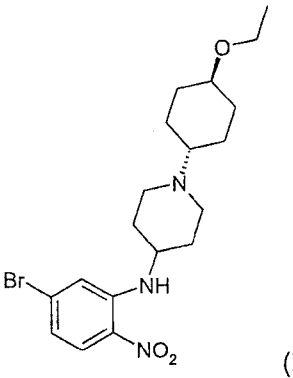
(D72)

Una solución agitada de 1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-*N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D71, 120 mg, 0,33 mmol) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (~20 mg) seguido de hidrazina hidrato (0,10 ml, 3,3 mmol) y se mantuvo durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido (110 mg, rendimiento de 100%). MH^+ 336.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,17-1,37 (4H, m), 1,20 (3H, t), 1,42-1,54 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,02-2,15 (4H, m), 2,28-2,42 (3H, m), 2,92 (2H, d a), 3,07

(2H, s a), 3,13-3,25 (2H, m), 3,51 (2H, c), 3,60 (1H, s a), 6,25-6,40 (2H, m), 6,60-6,67 (1H, m).

Descripción 73. *N*-(5-Bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D73)

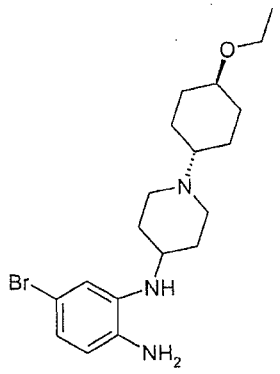


(D73)

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (600 mg, 2,72 mmol) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D12, 807 mg, 2,72 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se trató con diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,16 mmol) y después se calentó con agitación a 80°C durante una noche en una atmósfera de argón. La solución se lavó con agua y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se cargó sobre un cartucho SCX y se eluyó primero con diclorometano (aprox. 30 ml) y después con NH_3 2 M/MeOH (aprox. 30 ml). La solución metanólica se concentró al vacío para dar un sólido amarillo/naranja (1,4 g). Éste se purificó por cromatografía sobre una columna de amino sílice (40+M) eluyendo con EtOAc al 3-25%/hexano para producir el compuesto del título (1,15 g, 99%). MH+ = 427,428.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,15-1,38 (4H, m), 1,20 (3H, t), 1,58-1,72 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,02-2,16 (4H, m), 2,3-2,38 (1H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,13-3,24 (1H, m), 3,50 (2H, t), 6,73 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,14 (1H, d).

Descripción 74. 4-Bromo-N^2-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D74)

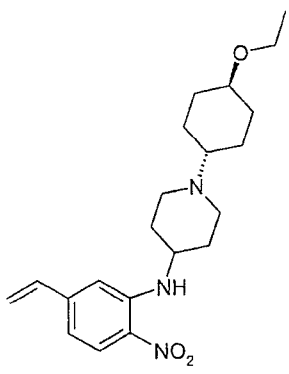


(D74)

Una solución agitada de *N*-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D73, 650 mg, 1,53 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (100 mg), mediante la adición gota a gota de hidrazina hidrato (1,2 ml, 38,25 mmol) y se mantuvo durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (600 mg, 99%). MH+ = 397, 398.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,20 (3H, t), 1,20-1,40 (4H, m), 1,38-1,55 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,25-2,43 (3H, m), 2,90 (2H, d a), 3,13-3,43 (5H, m), 3,51 (2H, t), 6,57 (1H, d), 6,70-6,78 (2H, m).

Descripción 75. *N*-(5-Etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D75)



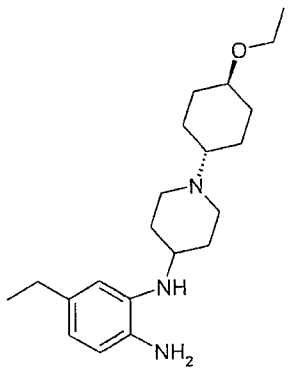
(D75)

Una solución de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D73, 500 mg, 1,17 mmol) y tributilvinilestaño (0,42 ml, 1,36 mmol) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con trifenilfosfina (77 mg, 0,29 mmol) y bis(dibencilideno)acetona)paladio (0) (102 mg, 0,18 mmol) y se calentó a 120°C durante una noche. La mezcla se dejó enfriar y

después se filtró a través de Kieselguhr. El filtrado orgánico se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido de amonio y agua, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido pardo (aprox. 550 mg). Éste se disolvió en diclorometano y se eluyó a través de un cartucho SCX, después se recogió por elución con NH_3 2 M/MeOH y se concentró. El residuo se cromatografió sobre una columna de sílice 40+M Biotage KP-NH™ para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja (99%). MH+ = 374.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,18-1,40 (4H, m), 1,20 (3H, t), 1,55-1,73 (asumir 2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,03-2,18 (4H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,85-2,94 (2H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,50-3,61 (1H, m), 3,51 (2H, c), 5,46 (1H, d), 5,87 (1H, d), 6,66 (1H, dd), 6,72 (2H, m), 8,14 (1H, dd), 8,22 (1H, d).

Descripción 76. 4-Etil-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D76)

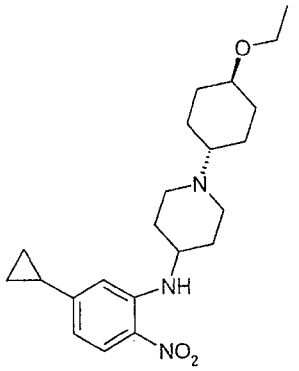


(D76)

Una mezcla de *N*-(5-etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D75, 440 mg, 1,17 mmol) y formiato amónico (734 mg, 11,7 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min, después se trató con Pd al 10%/C (261 mg, 0,2 equivalentes) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución 2 M de NaOH, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color púrpura (348 mg, 86%). MH+ = 346.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,18-1,40 (10H, t + t + m), 1,42-1,58 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,03-2,16 (4H, m), 2,30-2,42 (3H, m), 2,53 (2H, c), 2,86-2,95 (2H, m), 3,00-3,40 (asumir 5H, m), 3,51 (2H, c), 6,50 (2H, m), 6,65 (1H, d).

Descripción 77. *N*-(5-Ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D77)

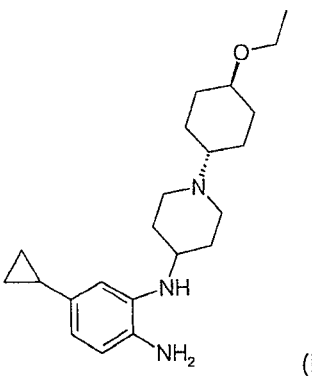


(D77)

Una mezcla de 4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenceno (200 mg, 1,1 mmol) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D12, 327 mg, 1,1 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,56 ml) y después calentó en una atmósfera de argón a 80°C durante una noche. La solución se lavó con agua y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se eluyó a través de un cartucho SCX, primero con diclorometano y después con NH_3 2 M/MeOH. La solución metanólica se concentró al vacío para dar un sólido naranja oscuro (300 mg) que se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice 40+M Biotage KP-NH™ eluyendo con EtOAc al 5-30%/hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja (240 mg, 60%). MH+ = 388.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,77-0,83 (2H, m), 1,03-1,11 (2H, m), 1,17-1,40 (4H, m), 1,20 (3H, t), 1,58-1,72 (2H, m), 1,82-1,98 (3H, m), 2,02-2,15 (4H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,82-2,92 (2H, m), 3,13-3,24 (1H, m), 3,48-3,62 (3H, t + m), 6,18 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,21 (1H, d).

Descripción 78. 4-Ciclopropil-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D78)



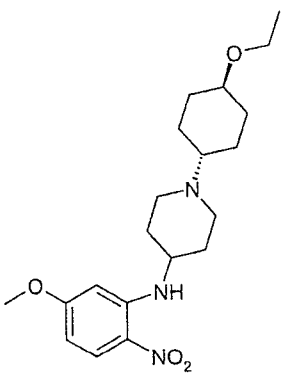
(D78)

Una solución agitada de *N*-(5-ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-

(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D77, 240 mg, 0,62 mmol) en etanol (40 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (50 mg) y mediante la adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,5 ml, 15,5 mmol) y se mantuvo durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite verde/amarillo (200 mg, 90%). MH+ = 358.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,57-0,63 (2H, m), 0,83-0,90 (2H, m), 1,14-1,40 (4H, m), 1,20 (3H, t), 1,40-1,60 (asumir 2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,02-2,16 (4H, m), 2,29-2,42 (3H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,00-3,40 (5H, m), 3,45-3,57 (2H, c), 6,37 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,62 (1H, d).

Descripción 79. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-*N*-[5-(metiloxi)-2-nitrofenil]-4-piperidinamina (D79)



(D79)

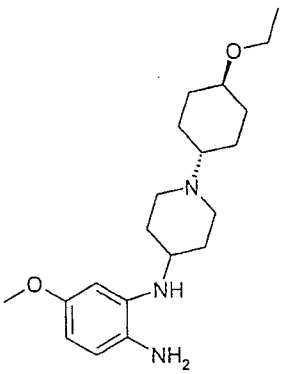
Una solución agitada de 3-fluoro-4-nitroanisol (120 mg, 0,70 mmol) en dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,43 ml, 2,4 mmol) seguido de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D12, 200 mg, 0,67 mmol) y se calentó a 50ºC durante 8 h, seguido de 90ºC durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 (10 ml) y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (5 g) eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para dar un aceite amarillo, que se cristalizó en metanol (6 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (130 mg, 52%). MH^+ 378.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,15-1,38 (4H, m), 1,20 (3H, t), 1,6-1,75 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,02-2,15 (4H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 2,38-2,48 (2H, m), 2,82-2,92 (2H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,43-3,56 (3H, m), 3,86 (3H, s), 6,16 (1H, d),

276

6,2 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,37 (1H, d).

Descripción 80. N^2-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-4-(metiloxi)-1,2-bencenodiamina (D80)

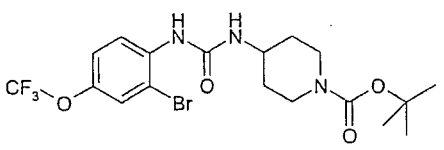


(D80)

Una solución agitada de 1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-*N*-[5-(metiloxi)-2-nitrofenil]-4-piperidinamina (D79, 130 mg, 0,34 mmol) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (~20 mg) seguido de hidrazina hidrato (0,10 ml, 3,3 mmol) y se mantuvo durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido beige (120 mg, rendimiento de 100%). MH^+ 348.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,15-1,38 (4H, m), 1,18 (3H, t), 1,40-1,55 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,03-2,13 (4H, m), 2,23-2,38 (3H, m), 2,85-3,10 (4H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,51 (2H, c), 3,60 (1H, s a), 3,75 (3H, s), 6,15 (1H, dd), 6,25 (1H, d), 6,65 (1H, d).

Descripción 81. 4-{[({2-Bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}amino)carbonil]amino}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D81)



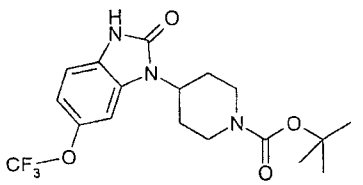
(D81)

Una solución de 2-bromo-4-(trifluorometiloxi)anilina (5,1 g), en 1,4-dioxano (30 ml) se trató con carbonato de bis(triclorometilo) (2,2 g). La mezcla se calentó a 100ºC para dar una solución transparente y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (70 ml) y se añadió 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,0 g). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice y el

disolvente se evaporó. El residuo se cargó sobre una columna de cromatografía sobre gel de sílice que se eluyó con hexano/acetato de etilo al 0-100% seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol al 0-10% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco en éter dietílico (4,3 g).

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,25 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,79 (2H, m), 2,93 (2H, ancho), 3,64 (1H, m), 3,80 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,19 (1H, d).

Descripción 82. 4-{2-Oxo-6-[(trifluorometil)oxi]-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D82)

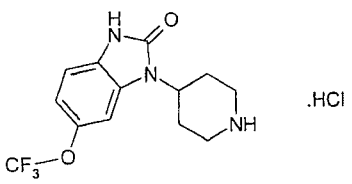


(D82)

Una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,33 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,21 g) y terc-butóxido sódico (1,1 g) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó en una atmósfera de argón durante 10 minutos. Se añadió 4-{[({2-bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}amino)carbonil]amino}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D81, 2,7 g) y la mezcla se calentó a 90ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla se vertió en diclorometano que se lavó con cloruro de amonio diluido y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano al 0-50% para dar el compuesto del título en forma de una espuma sólida (1,54 g).

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,41 (9H, m), 1,72 (2H, s), 2,24 (2H, m), 2,85 (2H, ancho), 4,18 (2H, m), 4,31 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,10 (1H, s).

Descripción 83. Hidrocloruro de 1-(4-piperidinil)-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (D83)



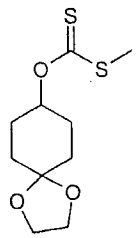
(D83)

Una solución de 4-{2-oxo-6-[(trifluorometil)oxi]-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-

1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D82, 1,54 g) en metanol (20 ml) se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, momento en el que el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,28 g).

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,81 (2H, m), 2,56 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,40 (2H, m), 4,56 (1H, m), 6,99 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,50 (1H, d), 8,97 (2H, s a), 11,2 (1H, s).

Descripción 84. S-metilditiocarbonato de O-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilo (D84)

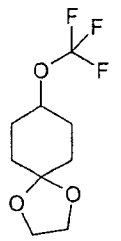


(D84)

Una solución agitada de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1, 8,7 g, 55 mmol) en THF (110 ml) a 0ºC se trató en porciones con hidruro sódico (2,7 g de 60%, 66 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se enfrió a 0ºC y se trató gota a gota con disulfuro de carbono (7 ml, 110 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de enfriarse a 0ºC y de que se añadiera gota a gota yodometano (4,12 ml, 66 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se trató con una solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con Et_2O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con Et_2O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución sat. de NaCl que contenía una pequeña porción de hidrogenosulfito sódico, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo/naranja (rendimiento cuantitativo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,62-1,72 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 1,95-2,06 (4H, m), 2,55 (3H, s), 3,92-4,02 (4H, m), 5,64-5,74 (1H, m).

Descripción 85. 8-[(Trifluorometil)oxi]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D85)

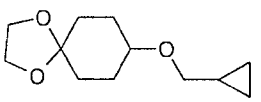


(D85)

Una solución de S-metilditiocarbonato de O-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilo (D84, 500 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una mezcla de diclorometano (5 ml), HF-piridina al 70% (2 ml), N-bromosuccinimida (1,8 g) y piridina (0,6 ml). Después de 1 h más a 0°C, la reacción se lavó con bicarbonato sódico acuoso e hidróxido sódico acuoso a pH 9.

Después, se realizó una reacción exactamente igual en la que se reemplazó la N-bromosuccinimida por 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y los productos combinados de las dos reacciones se purificaron por cromatografía (20 g de sílice, acetato de etilo al 25% en hexano) para dar el compuesto del título, 400 mg.

Descripción 86. 8-[(Ciclopropilmetil)oxi]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D86)

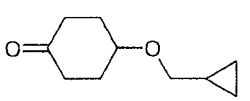


(D86)

Una solución agitada de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4,0 g) y bromuro de ciclopropilmetilo (4,1 g) en N-metilpirrolidinona (20 ml) a la temperatura del baño de hielo en una atmósfera de argón se trató en porciones con hidruro sódico (2,0 g de una dispersión al 60% en aceite). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió cuidadosamente, se trató con metanol, después se añadió agua y la mezcla se extrajo con hexano. El extracto orgánico se lavó con agua, después se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un aceite (7,49 g) contaminado con restos de aceite mineral.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,18 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,85 (1H, m), 1,05 (1H, m), 1,55 (2H, m), 1,77-1,90 (4H, m), 3,25 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,95 (4H, m).

Descripción 87. 4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexanona (D87)

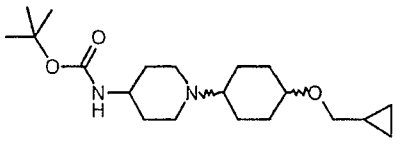


(D87)

Una solución de 8-[(ciclopropilmetil)oxi]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D86, 7,46 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con ácido HCl 5 M (40 ml) y se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se concentró parcialmente sobre el evaporador rotatorio, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (6,09 g).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,22 (2H, m), 0,55 (2H, m), 0,88 (1H, m), 1,1 (1H, m) 1,90-2,00 (2H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 3,54 (2H, m), 3,74 (1H, m).

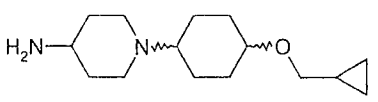
Descripción 88. (1-{4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D88)



(D88)

Una solución agitada de 4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexanona (D87, 6,09 g) en 1,2-dicloroetano (200 ml) en una atmósfera de argón se trató con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (7,2 g) y triacetoxiborohidruro sódico (9,8 g) y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con una solución de Na_2CO_3 (x 2) y salmuera (x 2), después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El aceite amarillo residual se disolvió en éter de petróleo 60-80 en ebullición (~200 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente. Los cristales formados se retiraron por filtración, se lavaron con petróleo y se secaron para dar 3,71 g de una mezcla de isómeros trans y cis del compuesto del título. Se obtuvieron extracciones adicionales a partir de las aguas madre. $M^+ + H = 353$.

Descripción 89. Dihidrocloruro de *cis/trans*-1-{4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinamina

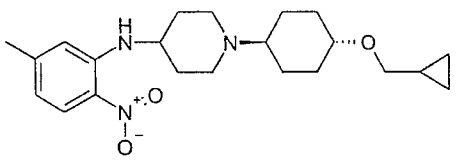


2HCl (D89)

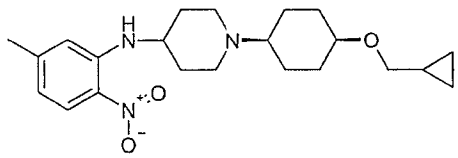
Se disolvió (1-{4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D88, 3,71 g) en metanol (15 ml) y se trató con una solución de etanol saturado con cloruro de hidrógeno (20 ml) durante 2 horas. El

disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,27 g). $M^+ + H = 253$.

Descripción 90. 1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90a) y 1-{*cis*-4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90b)



(D90a)



(D90b)

Una solución de dihidrocloruro de *cis/trans*-1-{4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinamina (D89, 1,20 g), diisopropiletilamina (3 ml) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (1,1 g) en dimetilformamida seca (10 ml), se calentó a 200ºC durante 20 minutos en un reactor de microondas. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se eluyó con metanol seguido de amoniaco metanólico 2 M. La fracción de amoniaco metanólico se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía (acetato de etilo/n-hexano) sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ para producir, por separado, los isómeros cis y trans del compuesto del título.

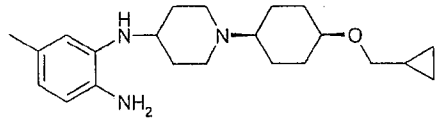
El isómero de elución rápida (D90a; isómero trans) se obtuvo en forma de un sólido naranja (0,616 g). $MH^+ = 388$.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,2 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,05 (1H, m), 1,4 (2H, m), 1,55-1,70 (osc., m), 1,97 (2H, m), 2,1 (2H, m), 2,45 (4H, m), 2,5 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,22 (2H, m), 3,52 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,62 (1H, s) 8,06 (1H, d), 8,2 (1H, d).

El isómero de elución lenta (D90b; isómero cis) se obtuvo en forma de un sólido (0,417 g). $MH^+ = 388$.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,2 (2H, m), 0,5 (2H, m), 1,05 (1H, m), 1,3 (4H, m), 1,55-1,70 (osc., m), 1,9 (2H, m), 2,1 (4H, m), 2,35 (3H, m), 2,45 (2H, m), 3,2 (1H, m), 3,3 (2H, m), 3,56 (1H, m), 6,43 (1H, d), 6,61 (1H, s) 8,08 (1H, d), 8,2 (1H, d).

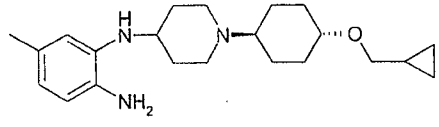
Descripción 91. N^2-(1-{*cis*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-4-metil-1,2-bencenodiamina (D91)



(D91)

Se agitaron 1-{*cis*-4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90b, 0,417 g) en etanol (30 ml) y una suspensión acuosa de Níquel Raney (1 ml de una suspensión al 50%) a 40°C durante la adición de hidrazina hidrato (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos, se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó y se destiló azeotrópicamente con diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (380 mg). $M^+ + H$ = 394.

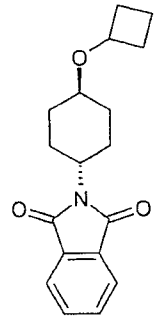
Descripción 92. N^2-(1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-4-metil-1,2-bencenodiamina (D92)



(D92)

Se agitaron 1-{*trans*-4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90a, 0,613 g) en etanol (30 ml), metanol (40 ml) y una suspensión acuosa de Níquel Raney (1 ml de una suspensión al 50%) a 40°C durante la adición de hidrazina hidrato (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos, se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (579 mg). $M^+ + H$ = 394.

Descripción 93. trans-N-(4-Ciclobutiloxiciclohexil)ftalimida (D93)

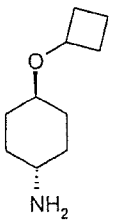


(D93)

Una solución de trans-N-(4-terc-butildimetilsililoxiciclohexil)ftalimida (D41, 1,8 g, 5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente se trató secuencialmente con trietilsilano (1,0 ml, 6 mmol), tribromuro de bismuto (240 mg, 0,5 mmol) y ciclobutanona (0,45 ml, 6 mmol). Después de 30 min más, la solución

se repartió entre bicarbonato sódico acuoso/acetato de etilo. El secado y la evaporación de la capa orgánica dieron el compuesto del título cristalizado en hexano, 820 mg.

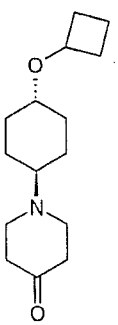
Descripción 94. trans-4-Ciclobutiloxiciclohexilamina (D94)



(D94)

Una mezcla de trans-N-(4-ciclobutiloxiciclohexil)ftalimida (D93, 820 mg, 2,7 mmol), hidrazina hidrato (0,5 ml, 10,0 mmol) y etanol (5 ml) se calentó a 80°C durante 2 h, después se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo resultante se disolvió de nuevo en éter dietílico, se filtró y se evaporó de nuevo para dar el compuesto del título, 180 mg.

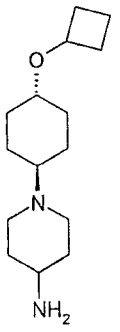
Descripción 95. trans-1-[4-(Ciclobutiloxi)-ciclohexil]-4-piperidona (D95)



(D95)

Una mezcla de trans 4-ciclobutiloxiciclohexilamina (D94, 180 mg, 1,1 mmol), metyoduro de 1-etil-4-piperidona (D44, 540 mg, 2,0 mmol), carbonato potásico (15 mg, 0,1 mmol), agua (5 ml) y etanol (10 ml) se calentó durante 1 h a 80°C, después se enfrió, se repartió entre bicarbonato sódico acuoso/diclorometano y se purificó por cromatografía (20 g de sílice, metanol de 0 a 10% en diclorometano que contenía amoniaco 0,2 M) para dar el compuesto del título, 150 mg.

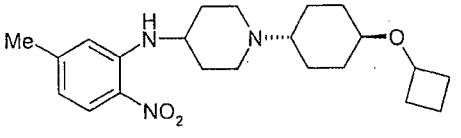
Descripción 96. trans-1-[4-(Ciclobutiloxi)-ciclohexil]-4-piperidinamina (D96)



(D96)

Una mezcla de trans-1-[4-(ciclobutiloxi)-ciclohexil]-4-piperidona (D95, 150 mg, 0,6 mmol), amoniaco 2 M en metanol (10 ml, 20 mmol) y pasta de paladio al 10% sobre carbono (20 mg) se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) y a temperatura ambiente durante una noche, después se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título, 130 mg.

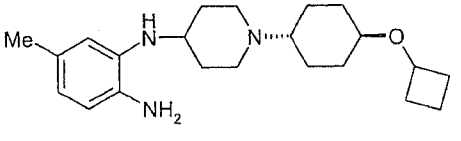
Descripción 97. trans-*N*-(5-Metil-2-nitrofenil)-1-(4-ciclobutiloxiciclohexil)-4-piperidinamina (D97)



(D97)

Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrotolueno (80 mg), dimetilformamida (2,5 ml), diisopropiletilamina (0,17 ml) y trans-1-[4-(ciclobutiloxi)-ciclohexil]-4-piperidinamina (D96, 130 mg, 0,5 mmol) se calentó a 80°C durante una noche. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua después se secó, se evaporó y se cromatografió (5 g de sílice, metanol de 0 a 5% en diclorometano que contenía amoniaco 0,2 M) para dar el compuesto del título (60 mg).

Descripción 98. trans-5-Metil-*N*-[1-(4-ciclobutiloxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D98)

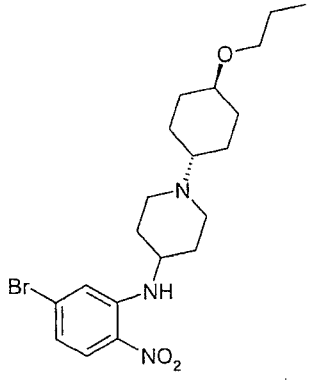


(D98)

Una suspensión agitada de trans-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-cicllbutiloxiciclohexil)-4-piperidinamina (D97, 60 mg, 0,16 mmol) en etanol (5 ml) a 50°C se trató con níquel Raney (1,0 ml de una suspensión acuosa al 10%) seguido

de la adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,08 ml). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1 h, después se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se evaporó y se evaporó de nuevo en tolueno y después en éter dietílico para producir el compuesto del título, 50 mg.

Descripción 99. *N*-(5-Bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D99)

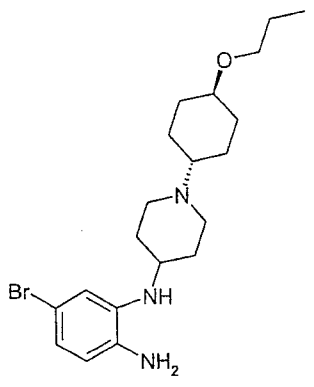


(D99)

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (300 mg, 1,36 mmol) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-1-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D49, 422 mg, 1,36 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente se trató con diisopropiletilamina (0,8 ml, 3 equivalentes) y después se calentó a 90°C durante 5 h en una atmósfera de argón. La mezcla se lavó con agua y con una solución sat. de $NaHCO_3$ y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho SCX y se eluyó primero con diclorometano y después con NH_3 2 M/MeOH para retirar el producto, que se concentró al vacío para producir el compuesto del título (610 mg, 99%). MH+ = 441, 442.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,18-1,40 (4H, m), 1,51-1,72 (asumir 4H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,02-2,18 (4H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,39-2,50 (2H, m), 2,84-2,94 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,40 (2H, t), 3,41-3,55 (1H, m), 6,73 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,13 (1H, d).

Descripción 100. 4-Bromo-N^2-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D100)

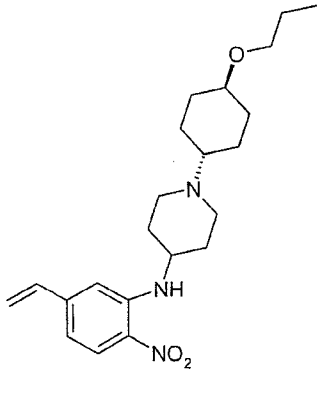


(D100)

Una solución agitada de *N*-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D99, 620 mg, 1,41 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (80 mg) y mediante la adición gota a gota de hidrazina hidrato (1,1 ml, 35,25 mmol) y se mantuvo durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite pardo (574 mg, 99%). MH+ = 411, 412.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,90 (3H, t), 1,20-1,40 (4H, m), 1,40-1,65 (4H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,01-2,15 (4H, m), 2,26-2,40 (3H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,05-3,45 (5H, m), 3,40 (2H, t), 6,57 (1H, m), 6,69-6,76 (2H, m).

Descripción 101. *N*-(5-Etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D101)



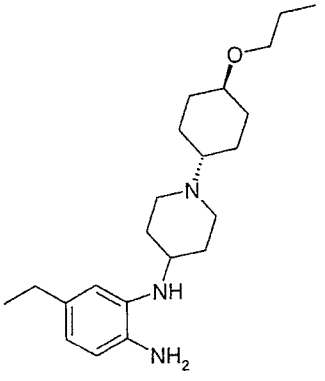
(D101)

Una solución de *N*-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D99, 340 mg, 0,77 mmol) y tributilvinilestaño (0,28 ml, 0,89 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol) y bis(dibencilideno)acetona)paladio (0) (68 mg, 0,12 mmol) y se calentó a 120ºC durante una noche. La mezcla se dejó enfriar,

después se filtró a través de Kieselguhr y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido de amonio, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se eluyó a través de un cartucho SCX, después se recogió por elución con NH_3 2 M/MeOH y se concentró. El residuo se cromatografió sobre una columna de sílice 25+M Biotage KP-NH™ usando disolvente al 5-30% para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (240 mg, 80%). MH+ = 388.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,20-1,38 (4H, m), 1,52-1,72 (asumir 4H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,03-2,16 (4H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,39-2,50 (2H, m), 2,82-2,92 (2H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,39 (2H, t), 3,52-3,63 (1H, t), 5,46 (1H, d), 5,87 (1H, d), 6,66 (1H, dd), 6,71-6,76 (2H, m), 8,15 (1H, d), 8,22 (1H, d).

Descripción 102. 4-Etil-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D102)



(D102)

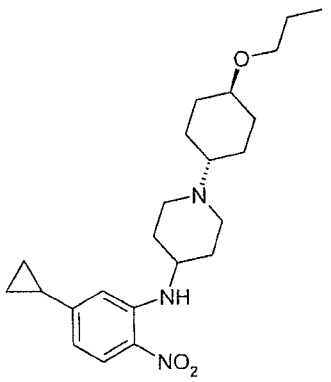
Una mezcla de N-(5-etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D101, 240 mg, 0,61 mmol) y formiato amónico (382,7 mg, 6,1 mmol) en metanol (25 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min, después se trató con Pd al 10%/C (136 mg, 0,2 equivalentes) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución 2 M de NaOH, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso de color púrpura (180 mg, 82%). MH+ = 360.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,16-1,38 (7H, m), 1,42-1,62 (4H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,01-2,12 (4H, m), 2,25-2,42 (3H, m), 2,53 (2H, c), 2,84-2,94 (2H, m), 2,95-3,40 (5H, m), 3,40 (2H, t), 6,47-6,61 (2H, m), 6,65 (1H, d).

Descripción 103. *N*-(5-Ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-

288

4-piperidinamina (D103)

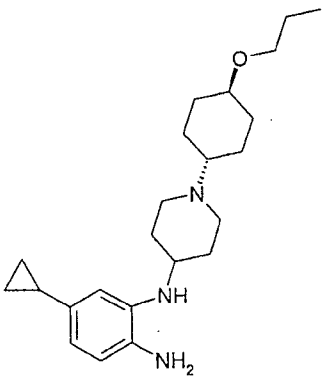


(D103)

Una mezcla de 4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenceno (100 mg, 0,55 mmol) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D49, 170 mg, 1 equivalente) en dimetilformamida (10 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,28 ml), después se calentó y se agitó en una atmósfera de argón a 80ºC durante una noche. La solución se lavó con agua y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se eluyó a través de un cartucho SCX, primero con diclorometano y después con NH_3 2 M/MeOH. La solución metanólica se concentró al vacío para dar un sólido naranja oscuro (140 mg) que se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice 40+M Biotage KP-NH™ eluyendo con EtOAc al 5-30%/hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja (110 mg, 50%). MH+ = 402.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,76-0,82 (2H, m), 0,90 (3H, t), 1,03-1,11 (2H, m), 1,19-1,40 (asumir 4H, m), 1,52-1,72 (asumir 4H, m), 1,82-1,98 (asumir 3H, m), 2,02-2,15 (4H, m), 2,18-2,39 (1H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,40 (2H, t), 3,50-3,60 (1H, m), 6,19 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,21 (1H, d).

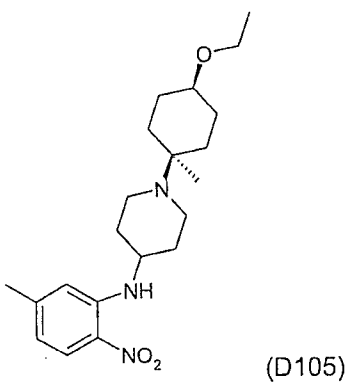
Descripción 104. 4-Ciclopropil-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D104)



(D104)

Una solución agitada de *N*-(5-ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D103, 110 mg, 0,27 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (30 mg) y mediante la adición gota a gota de hidrazina hidrato (0,2 ml, 6,75 mmol) y se mantuvo durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite verde/amarillo (70 mg, 70%). MH+ = 372.

Descripción 105. 1-[*cis*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D105)



(D105)

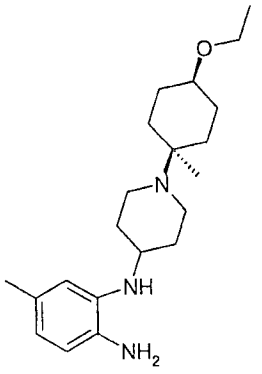
Una solución agitada de 1-[*cis*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D62,140 mg, 0,58 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,124 ml, 0,70 mmol) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (124 mg, 0,80 mmol) y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de

290

un aceite amarillo (170 mg, 78%). MH^+ 376.

^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,85 (3H, s), 1,05-1,20 (2H, m), 1,21 (3H, t), 1,60-1,72 (6H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,28-2,40 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 3,22-3,32 (1H, m), 3,47-3,57 (3H, t + m), 6,41 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 8,06 (1H, d), 8,19 (1H, d).

Descripción 106. *N*^{2}-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-metil-1,2-bencenodiamina (D106)

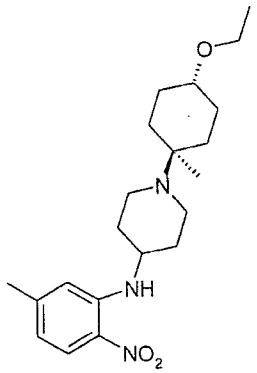


(D106)

Una solución agitada de 1-[*cis*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D105, 170 mg, 0,45 mmol) en etanol (12 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (~20 mg) seguido de hidrazina hidrato (0,15 ml, 4,8 mmol) y se mantuvo durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite gris pálido (150 mg, 96% rendimiento). MH^+ 346.

^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,85 (3H, s), 1,05-1,15 (2H, m), 1,20 (3H, t), 1,40-1,52 (2H, m), 1,60-1,75 (4H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,85-2,92 (2H, m), 3,00-3,35 (5H, m), 3,50 (2H, c), 6,44-6,50 (2H, m), 6,62 (1H, d).

Descripción 107. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D107)

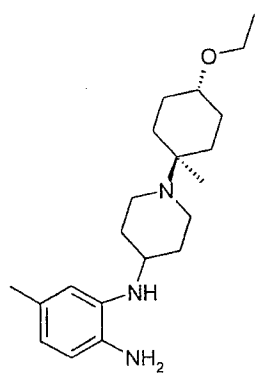


(D107)

Una solución agitada de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (base libre de D58, 200 mg, 0,83 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (170 mg, 1,1 mmol) y se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (180 mg, 58%). MH^+ 376.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,93 (3H, s), 1,20 (3H, t), 1,40-1,70 (8H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,28-2,38 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,90-2,98 (2H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,45-3,58 (3H, c + m), 6,42 (1H, dd), 6,62 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,17 (1H, d).

Descripción 108. N^2-{1-[*trans*-Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-metil-1,2-bencenodiamina (D108)



(D108)

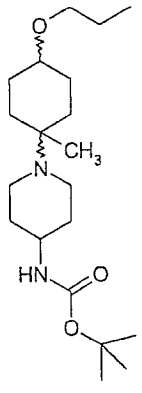
Una solución agitada de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D107, 180 mg, 0,48 mmol) en etanol (12 ml) a

292

temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (~20 mg) seguido de hidrazina hidrato (0,15 ml, 4,8 mmol) y se mantuvo durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo muy pálido (160 mg, 97% rendimiento). MH^+ 346.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,92 (3H, s), 1,20 (3H, t), 1,38-1,57 (6H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,07 (2H, d a), 2,22-2,32 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,96 (2H, d a), 3,00-3,30 (4H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,48 (2H, c), 6,42-6,50 (2H, m), 6,62 (1H, d).

Descripción 109. {1-[1-Metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D109)

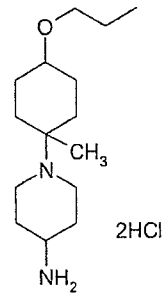


(D109)

Un matraz de tres bocas se equipó con un purgador Dean-Stark y un condensador conectado a argón. El matraz se cargó con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1,1 equiv., 7 mmol, 1,4 g), 4-(propiloxi)ciclohexanona (D19, 1 equiv., 6,4 mmol, 1 g), 1,2,3-triazol (1,2 equiv., 7,7 mmol, 0,53 g) y 50 ml de tolueno seco. La mezcla se calentó a reflujo a 130°C durante 6 horas en una atmósfera de argón, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O) (4 equiv., 25,6 mmol, 8,5 ml) a <25°C durante 20 minutos. Se observó la precipitación de un sólido: se añadieron 50 ml adicionales de tetrahidrofurano y la temperatura se mantuvo rigurosamente a 10°C mediante un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Posteriormente, la mezcla se llevó a la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y el disolvente se evaporó para producir

el producto bruto que posteriormente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH-NH_3-DCM) para producir del compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,66 g, 30%). $M^+ + H = 355$.

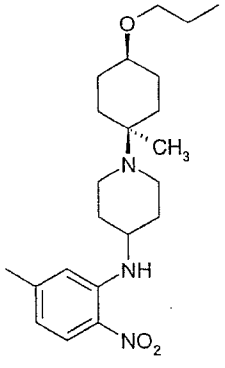
Descripción 110. Dihidrocloruro de *cis/trans*-1-[1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D110)



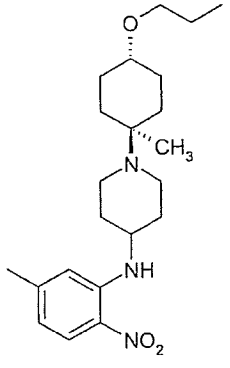
(D110)

Se disolvió {1-[1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D109, 0,66 g, 1,8 mmol) en Et_2O (10 ml) y se añadió HCl (5 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Posteriormente, el disolvente se evaporó para producir el producto bruto (440 mg) que se usó directamente para la siguiente etapa. $M^+ + H = 255$.

Descripción 111. *cis* y *trans* *N*-(5-Metil-2-nitrofenil)-1-[1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (cis = D111a; trans = D111b)



D111a



D111b

Se disolvió dihidrocloruro de *cis/trans*-1-[1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D110, 1 equiv., 440 mg, 1,3 mmol) en dimetilformamida (4 ml), se añadieron base de Hunigh (3 equiv., 0,68 ml) seguido de 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenceno (1 equiv., 200 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a

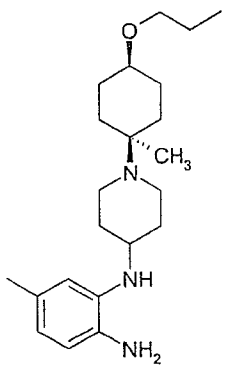
294

100°C durante una noche. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua/salmuera. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y como alternativa los extractos orgánicos se lavaron con agua (1 x) y salmuera (1 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía y un cartucho SCX para producir los dos isómeros del compuesto del título separados, (*cis*, 57 mg) y (trans, 49 mg). $M^+ + H = 390$.

isómero cis (D111a): ^{1}H RMN δ (DMSO, 500 MHz): 0,868 (6H, m), 1,392 (2H, m ancho), 1,478 (8H, m), 1,739 (2H, m), 1,992 (2H, d), 2,294 (5H, m), 2,821 (2H, d), 3,300 (2H, bajo pico de agua), 3,359 (1H, s ancho), 3,646 (1H, s ancho), 6,504 (1H, d), 6,932 (1H, s), 7,954 (1H, d), 8,023 (1H, d).

isómero trans (D111b): ^{1}H RMN δ (DMSO, 500 MHz): 0,849 (6H, m), 1,107 (2H, t), 1,499 (8H, m), 1,869 (2H, d), 1,993 (2H, d), 2,886 (5H, m), 2,790 (2H, d), 3,197 (1H, m), 3,315 (2H, bajo el pico de agua), 3,652 (1H, m ancho), 6,505 (1H, d), 6,936 (1H, s), 7,957 (1H, d), 8,040 (1H, d).

Descripción 112, (2-Amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D112)



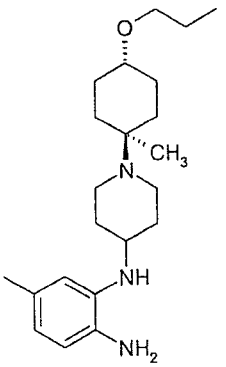
(D112)

Se disolvió *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D111a, 57 mg, 0,147 mmol) en EtOH (5 ml) y se añadió Ni-Raney (0,2 ml de una suspensión acuosa al 50%) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C y se añadió gota a gota hidrazina hidrato (10 equiv., 1,47 mmol, 0,046 ml) a 60°C. La reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Posteriormente, el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (53 mg, conversión completa). $M^+ + H = 360$.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0,861 (6H, m), 1,413 (10H, m), 1,723 (2H, dd), 1,939 (2H, d), 2,100 (3H, s), 2,151 (2H, t), 2,881 (2H, d), 3,177 (1H, s ancho), 3,306

(nH bajo el pico de agua), 4,043 (1H, d), 4,253 (1H, s ancho), 6,178 (1H, d), 6,263, (1H, s), 6,413 (1H, d).

Descripción 113. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D113)

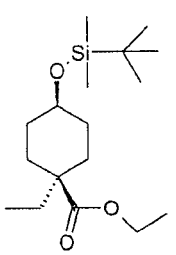


(D113)

Se disolvió *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D111b, 49 mg, 0,126 mmol) en EtOH (5 ml) y se añadió Ni-Raney (0,2 ml de una suspensión acuosa al 50%) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60ºC y se añadió gota a gota hidrazina hidrato (10 equiv., 1,26 mmol, 0,039 ml) a 60ºC. La reacción se agitó a 60ºC durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Posteriormente, el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (45 mg, conversión completa). $M^+ + H = 360$.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0,841 (6H, m), 1,086 (2H, t), 1,335 (2H, c), 1,481 (6H, m), 1,871 (2H, d), 1,942 (2H, d), 2,121 (5H, m), 2,855 (2H, d), 3,186 (2H, m ancho), 3,326 (2H bajo pico de agua), 4,074 (1H, d), 4,258 (1H, s ancho), 6,177 (1H, d), 6,268 (1H, s), 6,412 (1H, d).

Descripción 114. 1-Etil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclohexanocarboxilato de *cis*-etilo (D114)

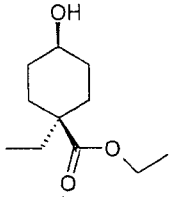


(D114)

A una solución de diisopropilamina (5,7 ml, 40 mmol) en THF (150 ml) a 0ºC se le añadió n-butillitio (16 ml de una solución 2,5 M en hexano, 40 mmol). Después

de 10 min más a 0°C, la mezcla se enfrió a -70°C y se añadió 4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (D50, 8,6 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de 1 h a -70°C, se añadió yodoetano (7,2 ml) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, se repartió entre cloruro de amonio acuoso/acetato de etilo y la capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía (50 g de sílice, acetato de etilo de 0 a 10% en hexano) para dar el compuesto del título, 6,2 g.

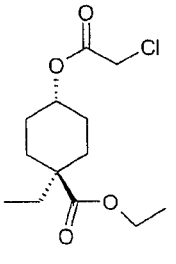
Descripción 115. 1-Etil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *cis*-etilo (D115)



(D115)

Una mezcla de 1-etil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclohexanocarboxilato de *cis*-etilo (D114, 6,2 g, 20 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (25 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 25 mmol) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se repartió entre ácido cítrico acuoso/éter dietílico y la capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía (20 g de sílice, acetato de etilo de 0 a 50% en hexano) para dar el compuesto del título, 4,0 g.

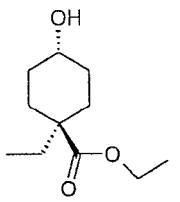
Descripción 116. 1-Etil-4-(cloroacetoxi)ciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D116)



(D116)

A una mezcla de 1-etil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *cis*-etilo (D115, 4,0 g, 20 mmol), trifenilfosfina (6,5 g, 25 mmol), ácido cloroacético (2,4 g, 25 mmol), y THF (100 ml) a 0°C se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5,0 ml, 25 mmol). Después de 76 h más a temperatura ambiente, la solución se evaporó y se purificó por cromatografía (50 g de sílice, acetato de etilo de 10 a 50% en hexano) para dar el compuesto del título, 3,0 g.

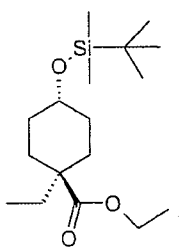
Descripción 117. 1-Etil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D117)



(D117)

Una mezcla de 1-etil-4-(cloroacetoxi)-ciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D116, 3,0 g, 12 mmol) y carbonato potásico (1,7 g, 12 mmol) en metanol (50 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se repartió entre cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo y la capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía (20 g de sílice, acetato de etilo de 0 a 50% en hexano) para dar el compuesto del título, 1,5 g.

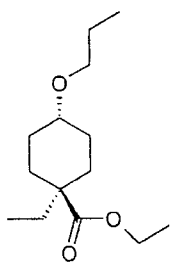
Descripción 118. 1-Etil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D118)



(D118)

Una mezcla de 1-etil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D117, 1,5 g, 7,5 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,2 g, 8,0 mmol), imidazol (1,1 g, 16,0 mmol) y dimetilformamida (10 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se repartió entre agua/acetato de etilo y la capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó por cromatografía (20 g de sílice, acetato de etilo de 0 a 10% en hexano) para dar el compuesto del título, 1,8 g.

Descripción 119. 1-Etil-4-propoxiciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D119)

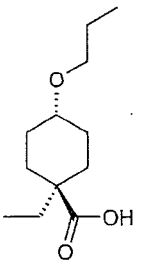


(D119)

A una mezcla de 1-etil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-ciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D118, 1,8 g, 6,0 mmol), trietilsilano (1,3 ml, 8,0 mmol), tribromuro de

bismuto (0,3 g, 0,6 mmol) y acetonitrilo (25 ml) a 0°C se le añadió propanal (0,6 ml, 8,0 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se repartió entre bicarbonato sódico acuoso y acetato de etilo y la capa orgánica se secó y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 con terc-butildimetilsilil trietil siloxano, 2,7 g.

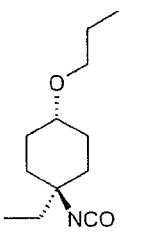
Descripción 120. Ácido *trans*-1-etil-4-propoxiciclohexanocarboxílico (D120)



(D120)

Una mezcla de 1-etil-4-propoxiciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (D119, 2,7 g, 5,5 mmol), metanol (50 ml), THF (50 ml) e hidróxido sódico acuoso 12,5 M (4,0 ml, 50 mmol) se agitó durante una noche a 50°C, después se concentró al vacío y se repartió entre agua/acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con éter dietílico, que se secó y se evaporó, dando el compuesto del título, 450 mg.

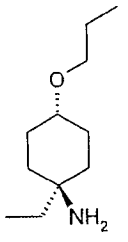
Descripción 121. Isocianato de *trans*-1-etil-4-propoxiciclohexilo (D121)



(D121)

Una mezcla de ácido *trans*-1-etil-4-propoxiciclohexanocarboxílico (D120, 450 mg, 2,1 mmol), difenilfosforilazida (0,4 ml, 1,8 mmol), trietilamina (0,27 ml, 0,2 mmol) y tolueno (10 ml) se calentó durante 30 min a 100°C, después se enfrió, se lavó con agua y se purificó por cromatografía (10 g de sílice, acetato de etilo de 0 a 20% en hexano) para dar el compuesto del título, 240 mg.

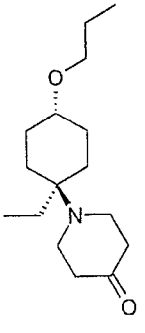
Descripción 122. *trans*-1-Etil-4-propoxiciclohexilamina (D122)



(D122)

Una mezcla de isocianato de *trans*-1-etil-4-propoxiciclohexilo (D121, 240 mg, 1,1 mmol), THF (4 ml) y ácido clorhídrico acuoso 5 M (1 ml, 5,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando resina SCX para dar el compuesto del título, 90 mg.

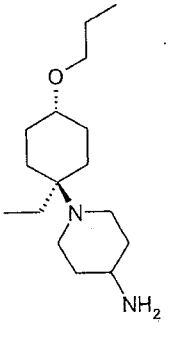
Descripción 123. *trans*-1-[4-(Propoxi)-1-etilciclohexil]-4-piperidona (D123)



(D123)

Una mezcla de *trans*-1-etil-4-propoxiciclohexilamina (D122, 90 mg, 0,5 mmol), yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D44, 210 mg, 0,8 mmol), carbonato potásico (10 mg, 0,05 mmol), agua (2 ml) y etanol (4 ml) se calentó durante 1 h a 80ºC, después se enfrió, se repartió entre agua/diclorometano y se purificó por cromatografía (10 g de sílice, metanol de 0 a 10% en diclorometano que contenía amoniaco 0,2 M) para dar el compuesto del título, 30 mg.

Descripción 124. *trans*-1-[4-(Propoxi)-1-etilciclohexil]-4-piperidinamina (D124)



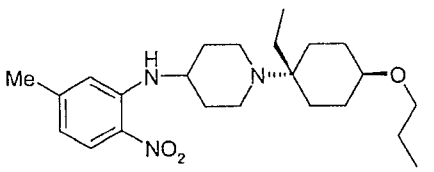
(D124)

Una mezcla de *trans*-1-[4-(propoxi)-1-etilciclohexil]-4-piperidona (D123, 30

300

mg, 0,11 mmol), amoniaco 2 M en metanol (20 ml, 40 mmol) y pasta de paladio al 10% sobre carbono (30 mg) se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) y a temperatura ambiente durante una noche, después se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título, 30 mg.

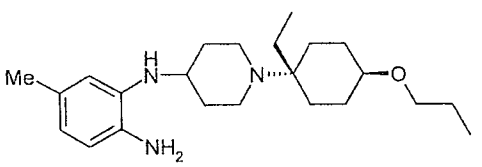
Descripción 125. *trans*-*N*-(5-Metil-2-nitrofenil)-1-(1-etil-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D125)



(D125)

Una solución agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (30 mg, 0,20 mmol) en dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,60 mmol) y *trans*-1-[4-(propoxi)-1-etilciclohexil]-4-piperidinamina (D124, 30 mg, 0,11 mmol) y se calentó a 80ºC durante 18 h. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, después se secó, se evaporó y se cromatografió (5 g de sílice, metanol al 0-5% en diclorometano que contenía amoniaco 0,2 M) para dar el compuesto del título (40 mg).

Descripción 126. *trans*-5-Metil-*N*-[1-(1-etil-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D126)

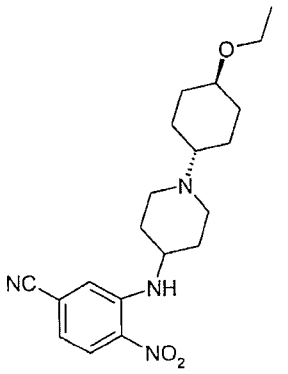


(D126)

Una suspensión agitada de *trans*-*N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(1-etil-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinamina (D125, 40 mg, 0,10 mmol) en etanol (5 ml) a 50ºC se trató con níquel Raney (0,5 ml de una suspensión acuosa al 10%) seguido de hidrazina hidrato (0,1 ml, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a la misma temperatura durante 1 h, después se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó y se evaporó de nuevo en tolueno y después en éter dietílico para producir el compuesto del título, 40 mg.

Descripción 127. 3-({1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amino)-4 nitrobenzonitrilo (D127)

301

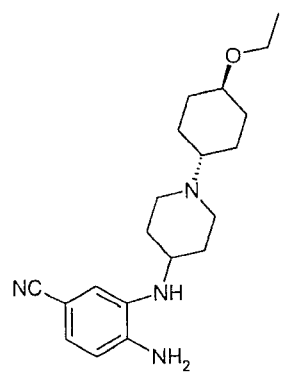


(D127)

Una solución agitada de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (133 mg, 0,80 mmol) en dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,6 mmol) seguido de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D12, 225 mg, 0,75 mmol) y se calentó a 70ºC durante 6 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el sólido residual se cromatografió sobre gel de sílice (5 g) eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para dar un sólido naranja, que se recristalizó en MeOH (8 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja (175 mg, 63%). MH^+ 373.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1-18-1,40 (4H, m), 1,21 (3H, t), 1,60-1,72 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,18 (4H, m), 2,32-2,50 (3H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,42-3,58 (3H, c + m), 6,84 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,25 (1H, d).

Descripción 128. 4-Amino-3-({1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (D128)



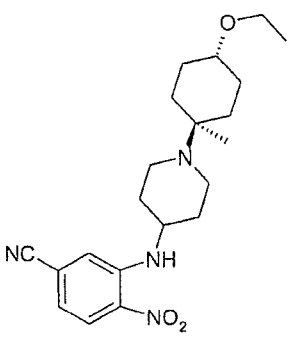
(D128)

302

Una suspensión agitada de 3-({1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amino)-4-nitrobenzonitrilo (D127, 145 mg, 0,39 mmol) en etanol (8 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con polvo de hierro (220 mg) y después con ácido HCl conc. (0,2 ml) y se mantuvo durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución de $NaHCO_3$ (15 ml) y EtOAc (20 ml), después se agitó bien y se filtró a través de Kieselguhr. La capa de EtOAc se aisló, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido verde/gris (120 mg, 90%). MH^+ 343.

^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,15-1,40 (7H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,80-1,98 (asumir 2H, m), 2,00-2,20 (asumir 4H, m), 2,28-2,50 (asumir 3H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,00-3,30 (3H, m), 3,51 (2H, c), 3,78 (2H, s), 6,69 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,99 (1H, dd).

Descripción 129. 3-({1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amino)-4-nitrobenzonitrilo (D129)

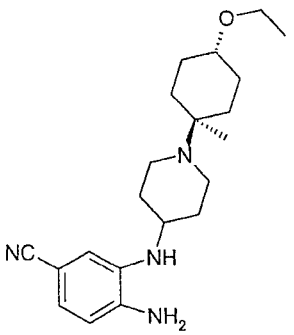


(D129)

Una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (111 mg, 0,67 mmol) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D58, 200 mg, 0,61 mmol) en dimetilformamida (3 ml) en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,38 mmol) y la mezcla de reacción calentó a 110ºC durante 20 minutos en un reactor de microondas. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se trató usando una solución acuosa de $NaHCO_3$ (30 ml) y después se extrajo usando acetato de etilo (2 x 40 ml). El extracto combinado se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el material bruto en forma de un residuo naranja. Después, el residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para producir el compuesto del título (200 mg, 80%) en forma de un aceite naranja. $M^+ + H = 387$

Descripción 130. 4-Amino-3-({1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-

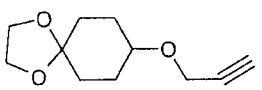
piperidinil}amino)benzonitrilo (D130)



(D130)

Una solución agitada de 3-({1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amino)-4-nitrobenzonitrilo (110 mg, 0,285 mmol) en etanol/agua (10 ml/2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con polvo de hierro (250 mg), seguido de HCl conc. (0,3 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo durante 30 min. Después, la mezcla homogénea se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después, la mezcla bifásica se agitó bien antes de la filtración a través de Kieselguhr, después la fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y los volátiles se retiraron por evaporación al vacío para producir el producto bruto (90 mg, 58% por RMN). $M^+ + H = 357$.

Descripción 131. 8-(2-Propin-1-iloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D131)

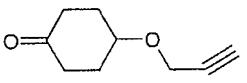


(D131)

Una solución agitada de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (D1, 5,0 g) y bromuro de propargilo (4,6 g) en N-metilpirrolidinona (25 ml) a la temperatura del baño de hielo en una atmósfera de argón se trató en porciones con hidruro sódico (2,6 g de una dispersión al 60% en aceite) y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con agua y la mezcla se extrajo con una mezcla de hexano - acetato de etilo - éter. El extracto orgánico se lavó con bicarbonato sódico, después se secó (Na_2SO_4), el disolvente se retiró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo al 10-30% para dar el compuesto del título en forma de un aceite (3,11 g)

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,55 (2H, m), 1,7-1,9 (6H, m), 2,41 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,92 (4H, m), 4,17 (2H, m).

Descripción 132. 4-(2-Propin-1-iloxi)ciclohexanona (D132)

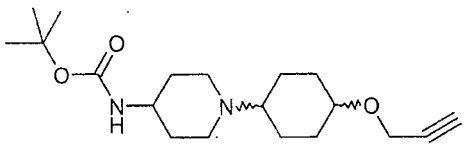


(D132)

Una solución de 8-(2-propin-1-iloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D131, 3,1 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con ácido HCl 5 M (20 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x). El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite (2,37 g).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,00 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,3 (2H, m), 2,46 (1H, m) 2,6 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,25 (2H, s).

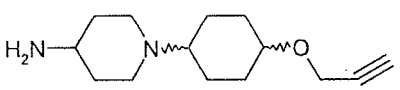
Descripción 133. {1-[4-(2-Propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D133)



(D133)

Una solución agitada de 4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexanona (D132, 1 g) en 1,2-dicloroetano (50 ml) en una atmósfera de argón se trató con 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1,4 g) y triacetoxiborohidruro sódico (2,0 g) y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con una solución de Na_2CO_3 y salmuera, después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (acetato de etilo/n-hexano) sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ para producir, en forma de una mezcla de isómeros cis y trans (1,1 g). MH^+ = 337

Descripción 134. Dihidrocloruro de *cis/trans*-1-[4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D134)

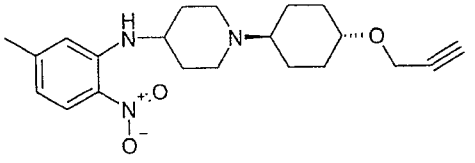


(D134)

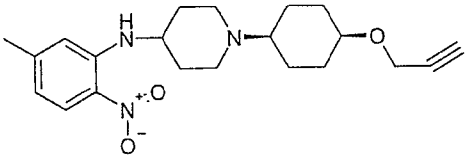
Se agitó {1-[4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}carbamato de *cis/trans*-1,1-dimetiletilo (D133, 1,1 g) en una solución de etanol saturada con cloruro de hidrógeno (25 ml) durante 2 horas. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,27 g). $M^+ + H$ = 253.

Descripción 135. *N*-(5-Metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-

4-piperidinamina (D135a) y *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D135b)



(D135a)



(D135b)

Una solución de dihidrocloruro de *cis/trans*-1-[4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D134, 0,20 g), diisopropiletilamina (1 ml) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (0,2 g) en dimetilformamida seca (3 ml), se calentó a 200°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se cargó sobre un cartucho SCX. El cartucho se eluyó con metanol seguido de amoniaco metanólico 2 M. La fracción de amoniaco metanólico se evaporó para producir el producto bruto. El proceso anterior se repitió múltiples veces. Estos isómeros cis y trans separados del compuesto del título se obtuvieron por cromatografía repetida sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ usando un gradiente de acetato de etilo/n-hexano.

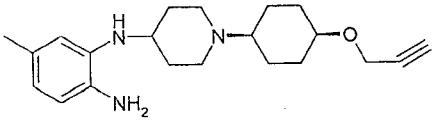
El isómero de elución rápida (isómero cis; D135b) se obtuvo en forma de un sólido amarillo. MH^+ = 372.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,94 (2H, m), 1,05-1,25 (osc., m), 1,95-2,14 (4H , m), 1,55-1,70 (osc., m), 2,33 (3H, t), 2,35-2,55 (4H, m), 2,88 (2H, m), 3,15 (1H, m), 3,22 (1H, m), 4,14 (2H, m), 3,52 (2H, m), 6,14 (1H, d), 6,61 (1H, s) 8,04 (1H, d), 8,19 (1H, d).

El isómero de elución lenta (isómero trans; D135a) se obtuvo en forma de un sólido blanco. MH^+ = 372.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,2-1,4 (4H, m), 1,65 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,05-2,18 (4H, m), 2,33 (3H, t), 2,35-2,5 (4H, m), 2,88 (2H, m), 3,42 (1H, m), 2,55 (1H, m), 4,19 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,61 (1H, s) 8,07 (1H, d), 8,2 (1H, d).

Descripción 136. 4-Metil-N^2-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D136)

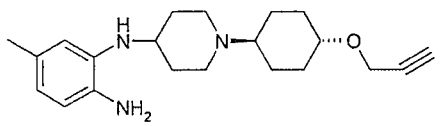


(D136)

Una solución de *N*-(4-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-1-metil-4-

(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D135b, 0,18 mg) en etanol (7 ml) se añadió durante 10 min a una solución de cloruro de estaño (II) (0,45 g) en ácido clorhídrico conc. (5 ml) y se agitó a 60ºC. La mezcla se calentó a 60ºC durante 0,5 h y después se vertió en una mezcla de una solución diluida de hidróxido sódico y diclorometano. La capa de diclorometano se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,2 g). MH^+ = 342.

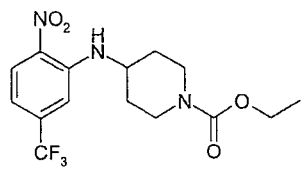
Descripción 137. 4-Metil-*N*^{2}-{1-[*trans*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D137)



(D137)

Una solución de *N*-(4-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D135a, 0,269 mg) en etanol (15 ml) se añadió durante 5 min a una solución de cloruro de estaño (II) (0,8 g) en ácido clorhídrico conc. (8 ml) y se agitó a 60ºC. La mezcla se calentó a 60ºC durante 0,5 h, después se vertió en una mezcla de una solución diluida de hidróxido sódico y diclorometano. La capa de diclorometano se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un cristal (0,28 g). MH^+ = 342.

Descripción 138. 4-{[2-Nitro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato de etilo (D138)

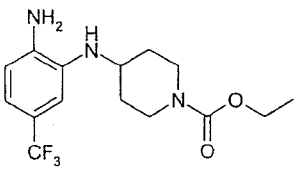


(D138)

Se añadió 4-amino-1-piperidina-carboxilato de etilo (16,0 g, 92 mmol) a una suspensión agitada de 3-cloro-4-nitrobenzotrifluoruro (19,0 g, 84 mmol), carbonato sódico (8,9 g, 84 mmol) y yoduro potásico (0,14 g, 0,84 mmol) en dimetilformamida (200 ml). La mezcla se calentó a 90ºC, se agitó durante 15 horas y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de

etilo/hexano (1:5) para dar el compuesto del título (12,0 g, 40% rendimiento) en forma de un sólido naranja. (R_f: 0,4 (1:5 de acetato de etilo/hexano))

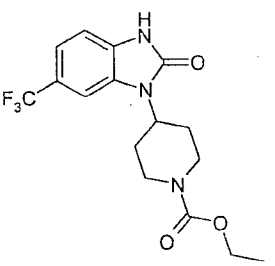
Descripción 139. 4-{[2-Amino-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato de etilo (D139)



(D139)

Una suspensión de 4-{[2-nitro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato de etilo (D138, 18,0 g, 50 mmol) y Pd al 5%/C (1,7 g) en metanol (400 ml) en un autoclave (1000 ml) se puso en una atmósfera de hidrógeno (~30 atm). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (15,9 g, rendimiento de 96%) en forma de un sólido pardo que se usó sin purificación adicional. (R_f: 0,3 (7:8 de acetato de etilo/hexano))

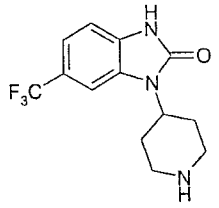
Descripción 140. 4-[2-Oxo-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de etilo (D140).



(D140)

Se añadió en porciones 1,1'-carbonildiimidazol (9,9 g, 61 mmol) durante 10 minutos a una solución agitada de 4-{[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato de etilo (D139, 12,7 g, 38 mmol) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (200 ml) y se extrajo con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (13,5 g, rendimiento de 99%) en forma de un sólido pardo que se usó sin purificación adicional. (R_f: 0,2 (acetato de etilo))

Descripción 141. 1-(4-Piperidinil)-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (D141).

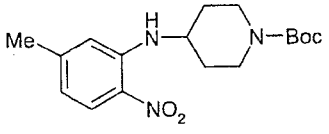


(D141)

Se añadió yodotrimetilsilano (17 ml, 120 mmol) a una solución agitada de 4-[2-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de etilo (D140, 13,5 g, 38 mmol) en cloroformo (150 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas y después se dejó enfriar. Se añadió metanol (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con cloroformo (2 x 20 ml). El sólido se disolvió en agua (150 ml) y la solución se basificó a un valor de pH de 13 con hidróxido sódico sólido. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió HCl 6 M hasta que se alcanzó un valor de pH de 8,5 y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío a 40°C durante 15 horas para dar el compuesto del título (11,1 g, rendimiento de 97%) en forma de un sólido incoloro (R_f: Medida inicial (acetato de etilo/metanol (19:1)).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,60 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,14 (1H, d), 4,55 (1H, m), 3,40 (2H, d), 3,05 (2H, t), 2,50 (2H, m), 1,88 (2H, m); p.f. >200°C (descomp.).

Descripción 142. 4-[(5-Metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D142)



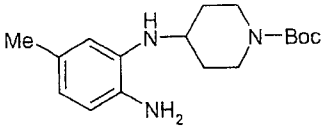
(D142)

Una solución agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (10 g, 0,064 mol) en dimetilformamida (40 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (14 ml, 0,080 mol) seguido de 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (11,3 g, 0,064 mol) y después se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). El extracto combinado se lavó con agua (150 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se trató con Et_2O (200 ml) y se dejó en reposo durante una noche.

Los cristales que se formaron se retiraron por filtración, se lavaron con Et_2O y se secaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja (16 g, 74%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,45-1,65 (2H, m), 1,48 (9H, s), 2,00-2,10 (2H, m), 2,35 (3H, s), 3,00-3,15 (2H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 3,92-4,12 (2H, m a), 6,46 (1H, dd), 6,63 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,15 (1H, d).

Descripción 143. 4-[(2-Amino-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D143)

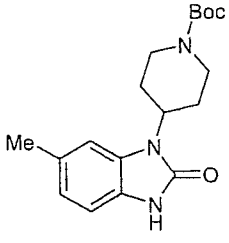


(D143)

Una suspensión agitada de 4-[(5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D142, 16 g, 0,050 mol) en etanol (350 ml) se trató con Pd al 10%/C (1,5 g) y se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a presión ambiental durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura pálido (13,5 g, 93%).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,28-1,52 (2H, m), 1,48 (9H, s), 2,04 (2H, d a), 2,26 (3H, s), 2,90-3,02 (2H, m), 3,20 (3H, s a), 3,35-3,46 (1H, m), 4,02 (2H, s a), 6,46-6,50 (2H, m), 6,64 (1H, d).

Descripción 144. 4-(6-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D144)



(D144)

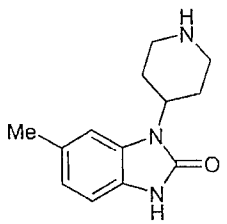
Una solución agitada de 4-[(2-amino-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (13,5 g, 0,044 mol) en acetonitrilo (300 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató durante 10 minutos con una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (11,4 g, 0,070 mol) en acetonitrilo (150 ml) y después se calentó a 40°C durante 6 h seguido de 18 h a temperatura ambiente. El

310

sólido que se formó se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó para producir 4,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura pálido. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml), después se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite pardo. Éste se trató con 1:1 de EtOAc/petróleo 60-80 (200 ml) para provocar la cristalización de más cantidad del compuesto del título (5,6 g).

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,52 (9H, s), 1,83 (2H, d a), 2,26-2,45 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,80-3,00 (2H, m a), 4,30 (2H, s a), 4,41-4,52 (1H, m), 6,87 (1H, d), 6,94 (1H, s), 6,98 (1H, d), 9,30 (1H, s).

Descripción 145. 6-Metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (D145)

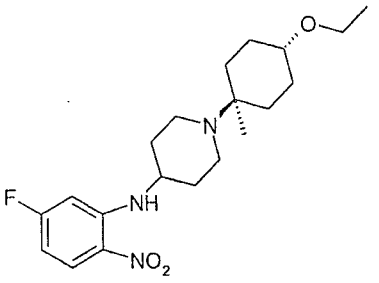


(D145)

Una solución agitada de 4-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D144, 10,2 g, 0,031 mol) en una mezcla de diclorometano (80 ml) y MeOH (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con HCl 4 M en dioxano (35 ml, 0,14 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El sólido que se formó se retiró por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para producir la sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido gris pálido (7,95 g, 96%). La mayor parte de este material (7,80 g) se trató con DCM (220 ml) y una solución al 10% de Na_2CO_3 (200 ml), se agitó bien hasta que se disolvió el sólido y después la capa de DCM se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido beige (6,80 g).

^{1}H RMN (base libre) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,64 (1H, s a), 1,80-1,90 (2H, m), 2,30-2,45 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,75-2,86 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,11 (1H, s), 9,50 (1H, s a).

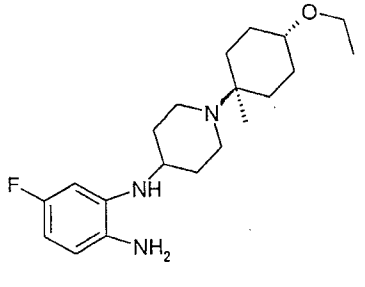
Descripción 146. 1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D146)



(D146)

Una solución de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (0,115 ml, 1,06 mmol) y dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D58, 300 mg, 0,962 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,88 mmol) y la mezcla de reacción calentó a 110°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío, el residuo se trató usando una solución dil. de $NaHCO_3$ (30 ml) y después se extrajo usando acetato de etilo (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar el material bruto en forma de un residuo naranja. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano para producir el compuesto del título (130 mg, 27%) en forma de un residuo amarillo. MH^+ = 380.

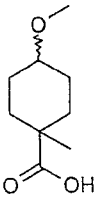
Descripción 147. (2-Amino-5-fluorofenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina.



(D147)

Una solución agitada de la 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-*N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D146, 130 mg, 0,342 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con Níquel Raney (25 mg), seguido de hidrazina hidrato (166 µl, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h, momento en el que se perdió el color amarillo inicial. El catalizador se retiró por filtración a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un residuo blanquecino (97 mg, 81%). MH^+ = 350.

Descripción 148. Ácido *cis/trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D148)

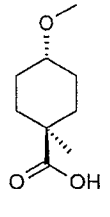


(D148)

Una solución agitada de diisopropilamina (16,1 ml, 115 mmol, 2,1 equiv.) en tetrahidrofurano (200 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se trató con n-butillitio 2,5 M en hexano (1,05 equiv., 110 mmol, 44 ml) y después se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después, la mezcla se trató con una solución de ácido 4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (1 equiv., 55 mmol, 8,7 g) en 50 ml de tetrahidrofurano seco. La solución amarilla resultante se calentó a 50°C durante 2 h, después se enfrió a 0°C y se trató con yodometano (3 equiv., 12 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se repartió entre ácido cítrico (solución acuosa al 10%) y Et_2O, la dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido amarillo (9,8 g), una mezcla de isómeros *cis:trans*.

^{1}H RMN δ (d^{6}DMSO, 400 MHz): 1,078-2,018 (11 H, isómeros *cis/trans*), 3,074 (1H, m isómero unitario), 3,193 (3H, s isómero unitario), 3,213 (3H, s isómero unitario), 3,606 (1H, s ancho, isómero unitario), >12,5 (1H, s ancho, isómeros *cis/trans*).

Descripción 149. Ácido *trans-1*-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D149)



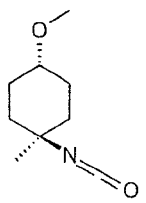
(D149)

Se disolvió ácido *cis/trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D148, 41,3 mmol, 7,7 g) en cloruro de tionilo (15,3 equiv., 631 mmol, 46 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 90°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el producto bruto se trató con tolueno y se concentró al vacío. El aceite pardo residual se trató con una solución al 5% de Na_2CO_3 (400 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución acuosa se lavó

con Et_2O (2 x) y la fase acuosa se acidificó con ácido HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 2,8 g, 40%.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,085 (3H, s), 1,419 (2H, m), 1,485 (4H, m), 1,701 (2H, m), 3,225 (4H, m), 3,342 (1H, s).

Descripción 150. *trans*-1-Isocianato-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexano (D150)

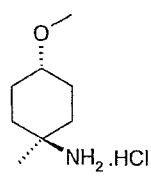


(D150)

A una solución de ácido *trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanocarboxílico (D149, 15,0 mmol, 2,8 g) en tolueno seco (70 ml) se le añadieron Et_3N (1,3 equiv., 19,6 mmol, 2,7 ml) y difenilfosforilazida (1,0 equiv., 15,0 mmol, 3,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaOH 1 M (70 ml); y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto bruto. Después, el producto bruto se purificó por cromatografía (EtOAc-nhex) sobre una columna de sílice para producir el compuesto del título, 1,33 g, 48%.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,327 (3H, s), 1,61 (8H, m), 3,197 (3H, s) 3,355 (1H, m).

Descripción 151. Monohidrocloruro de *trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanamina (D151)



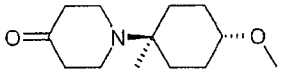
(D151)

A una solución de *trans*-1-isocianato-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexano (D150, 7,27 mmol, 1,33 g) en THF (30 ml) se le añadió HCl concentrado (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se añadió HCl concentrado (unas gotas). La reacción se dejó durante una noche y

el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 0,9 g, 69%.

^{1}H RMN δ (d^{6}DMSO, 400 MHz): 1,260 (3H, s), 1,39 (2H, m), 1,632 (4H, m), 1,87 (2H, m), 3,157 (1H, m), 3,217 (3H, s).

Descripción 152. 1-[*trans*-1-Metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinona (D152)

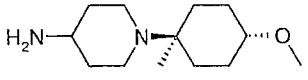


(D152)

Se calentaron a reflujo monohidrocloruro de *trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexanamina (D151, 7,69 mmol, 1,1 g), yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (D49, 1,7 equiv., 13,1 mmol), 3,5 g, K_2CO_3 (1,5 equiv., 11,5 mmol, 1,5 g), agua (40 ml) y etanol (80 ml) a 80°C hasta que no se observó el material de partida mediante análisis por TLC. La mezcla se repartió entre $NaHCO_3$ y diclorometano. Una pequeña parte del producto se perdió debido al vertido mecánico. El tratamiento se repitió. Después, el producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH-NH_3-diclorometano) sobre una columna de sílice para producir el compuesto del título, 650 mg, 35%.

^{1}H RMN δ (d^{6}DMSO, 400 MHz) 0,85 (3H, s), 1,50 (8H, m), 1,762 (2H, t), 2,301 (4H, t), 2,725 (4H, t), 3,207 (3H, s), 3,274 (1H, m).

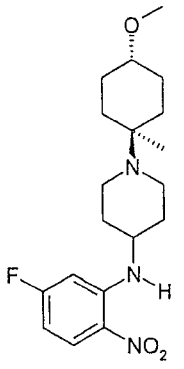
Descripción 153. 1-[*trans*-1-Metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D153)



(D153)

A una solución de 1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinona (D152, 2,67 mmol, 650 mg) en NH_3 2 M en metanol (15,0 equiv., 40,0 mmol, 20 ml) se le añadió pasta de Pd al 10%/C (65 mg). La mezcla hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de kieselguhr y se lavó con etanol (100 ml). El disolvente se evaporó para producir el producto bruto. La reacción se repitió sobre el producto bruto y se dejó durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con etanol y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 390 mg, 68%, $M^+ + H = 227$.

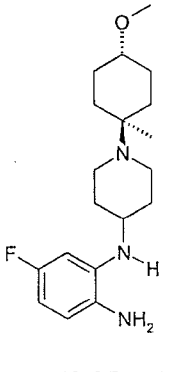
Descripción 154. *N*-(5-Fluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D154)



(D154)

Se añadieron diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,23 mmol) y 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (123 µl, 1,12 mmol) a una solución de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(metiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D153, 306 mg, 1,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de argón. La reacción se calentó a 100ºC en un reactor de microondas durante 30 min y después durante 30 min más. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con salmuera, H_2O y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo bruto se purificó por SCX (5 g) y después se cromatografió (sílice, CH_2Cl_2-NH_3 al 0,5% /MeOH al 9,5%/CH_2Cl_2 al 90%) para dar un aceite amarillo. Después, el aceite amarillo se cromatografió (sílice adulterado con amina, hexano-EtOAc) para producir el compuesto del título (204 mg, 55%) en forma de un aceite amarillo. MH^+ 366

Descripción 155. (2-Amino-5-fluorofenil){1-[*trans*-4-(metiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D155)

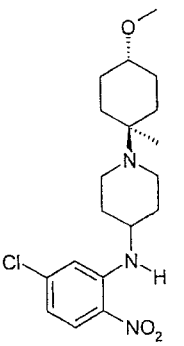


(D155)

Se añadió Níquel Raney (0,25 ml, sol. al 10% en H_2O) a una solución agitada vigorosamente de *N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D154, 245 mg, 0,67 mmol) en EtOH (10 ml)

en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota hidrazina hidrato (220 µl, 7,06 mmol) seguido de una segunda porción de Níquel Raney (0,25 ml, sol. al 10% en H_2O). La reacción se agitó durante 1 h y después se filtró a través de Kieselguhr usando EtOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (205 mg, 91%) en forma de un aceite pardo que solidificó después de un periodo de reposo para dar un sólido pardo. MH^+ 336.

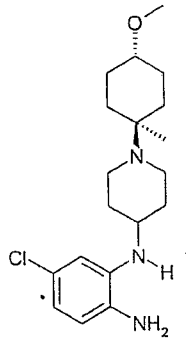
Descripción D156. *N*-(5-Cloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina(D156)



(D156)

Se añadieron diisopropiletilamina (0,53 ml, 3,12 mmol) y 6-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno (197 mg, 1,12 mmol) a una solución de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(metiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D153, 318 mg, 1,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a t.a. en una atmósfera de argón. La reacción se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 30 min y después durante 30 min más, después de la adición de una segunda porción de 6-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno (81 mg, 0,46 mmol). La reacción se vertió en $NaHCO_3$ sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con salmuera, H_2O y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo bruto se purificó por SCX (5 g) y después se cromatografió (sílice, CH_2Cl_2-NH_3 al 0,5%/MeOH al 9,5%/CH_2Cl_2 al 90%) para producir el compuesto del título (323 mg, 85%) en forma de un aceite amarillo. M(Cl-35)$^+$ 382, M(Cl-37)H^+ 384.

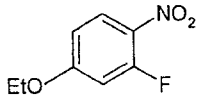
Descripción D157. (2-Amino-5-clorofenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D157)



(D157)

Se agitó vigorosamente N-(5-cloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D156, 323 mg, 0,85 mmol) en EtOH (10 ml) a t.a. en una atmósfera de argón. Se añadió Níquel Raney (0,25 ml, sol. al 10% en H_2O), seguido de la hidrazina hidrato (260 µl, 8,35 mmol). Se añadió una segunda porción de Níquel Raney (0,25 ml, sol. al 10% en H_2O) y la reacción se agitó vigorosamente durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr usando EtOH y se concentró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (305 mg) en forma de un sólido dorado-pardo. $M(Cl\text{-}35)^+$ 352, $M(Cl\text{-}37)H^+$ 354

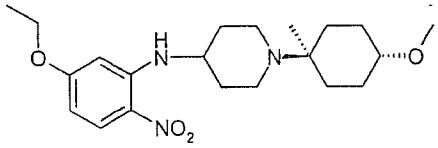
Descripción 158. 2-Fluoro-4-etoxi-1-nitrobenceno (D158)



(D158)

Una solución de 3-fluoro-4-nitrofenol (3 g), yodoetano (3 ml) y carbonato potásico (5,5 g) en butan-2-ona (100 ml) se calentó a 85ºC durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó. La trituración con hexano dio el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3 g).

Descripción 159. *N*-[5-(Etiloxi)-2-nitrofenil]-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D159)

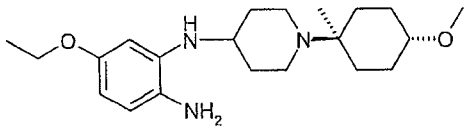


(D159)

Un recipiente para microondas se cargó con 2-fluoro-4-etoxi-1-nitrobenceno (D158, 0,3 g), dihidrocloruro de 1-[*trans*-1-metil-4-(metoxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (sal diHCl de D153, 0,3 g), dimetilformamida (4 ml) y diisopropiletilamina (1,0 ml) y se calentó a 200ºC durante 20 minutos en un reactor

de microondas. La reacción enfriada se evaporó, se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho SCX que se eluyó con metanol y después con amoniaco metanólico 2 M. La fracción de amoniaco metanólico se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 0-5%-amoniaco metanólico para dar el compuesto del título en forma de un cristal amarillo (0,358 g). MH^+ = 392.

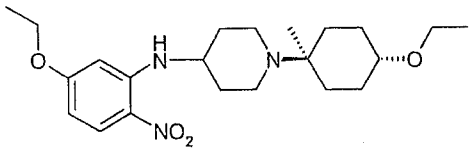
Descripción 160. 4-(Etiloxi)-*N*^{2}-{1-[*trans*-*1*-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D160)



(D160)

Una solución de *N*-[5-(etiloxi)-2-nitrofenil]-1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D159, 0,35 g) en etanol (50 ml), níquel-Raney (~2 ml) e hidrazina hidrato (2 ml) se agitó a 40°C durante 30 minutos, después se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó y se destiló azeotrópicamente con etanol para dar el compuesto del título en forma de un cristal (0,26 g). MH^+ = 362.

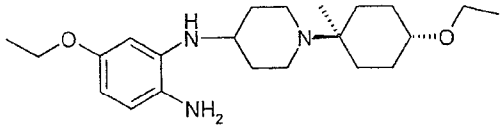
Descripción 161. *N*-[5-(Etiloxi)-2-nitrofenil]-1-[*trans*-*1*-metil-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinamina (D161)



(D161)

Un recipiente para microondas se cargó con 2-fluoro-4-etoxi-1-nitrobenceno (D158, 0,3 g), dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D58, 0,312 g), dimetilformamida (4 ml) y diisopropiletilamina (1,0 ml) y se calentó a 200°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción enfriada se evaporó, se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho SCX, que se eluyó con metanol y después con amoniaco metanólico 2 M. La fracción de amoniaco metanólico se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 0-5% - amoniaco metanólico para dar el compuesto del título en forma de un cristal amarillo (0,123 g). MH^+ = 406.

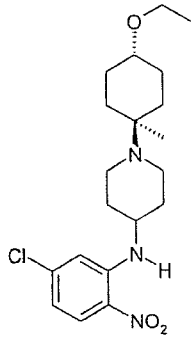
Descripción 162. 4-(Etiloxi)-*N*^{2}-{1-[*trans*-*1*-metil-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina(D162)



(D162)

Una solución de *N*-[5-(etiloxi)-2-nitrofenil]-1-[*trans*-1-metil-4-(etiloxi) ciclohexil]-4-piperidinamina (D161, 0,123 g) en etanol (30 ml), níquel-Raney (~1 ml) e hidrazina hidrato (1 ml) se agitó a 40ºC durante 30 minutos, después se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó y se destiló azeotrópicamente con etanol para dar el compuesto del título en forma de un cristal (0,092 g). MH^+ = 376.

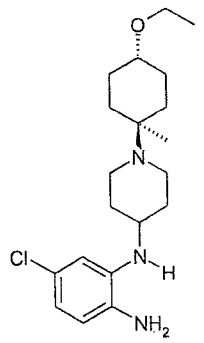
Descripción 163. *N*-(5-cloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)-1 metilciclohexil]-4-piperidinamina (D163)



(D163)

Se añadieron diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,06 mmol) y 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno (364 mg, 2,07 mmol) a una solución de dihidrocloruro de 1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D58, 318 mg, 1,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a t.a. en una atmósfera de argón. La reacción se calentó a 110ºC en un reactor de microondas durante 30 min y después la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con salmuera, H_2O y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo bruto se purificó por SCX (5 g) y después se cromatografió (sílice, CH_2Cl_2-NH_3 al 0,5%/MeOH al 9,5%/CH_2Cl_2 al 90%) para producir el compuesto del título (153 mg, 38%) en forma de un aceite amarillo. M(Cl-35)$^+$ 396, M(Cl-37)H^+ 398.

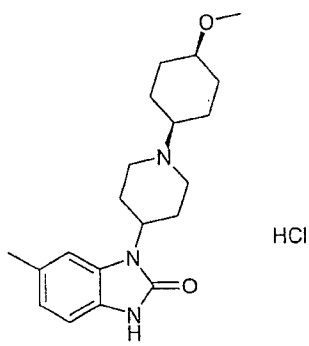
Descripción 164. (2-Amino-5-clorofenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D164)



(D164)

Se agitó vigorosamente *N*-(5-Cloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinamina (D163, 153 mg, 0,40 mmol) en EtOH (10 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió Níquel Raney (0,25 ml, sol. al 10% en H_2O), seguido de la hidrazina hidrato (130 µl, 4,17 mmol). Se añadió una segunda porción de Níquel Raney (0,25 ml, sol. al 10% en H_2O) y la reacción se agitó vigorosamente durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr usando EtOH y se concentró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (139 mg, 95%) en forma de un aceite amarillo. $M(Cl\text{-}35)^+$ 366, $M(Cl\text{-}37)H^+$ 368.

Ejemplo 1. Hidrocloruro de 6-metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E1)



HCl

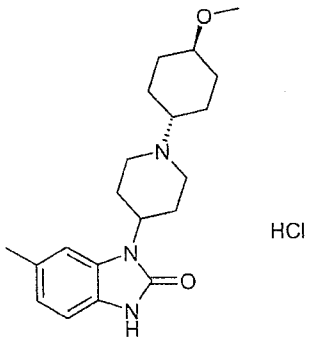
(E1)

Una solución de cis-5-metil-*N*-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D7, 320 mg; 0,9 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (110 mg, 0,4 equiv.) y después con diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,5 equiv.) y después se mantuvo a 0°C durante 1 h. La mezcla se lavó con agua a un valor de pH de 9. El secado, la evaporación y la cromatografía (20 g de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano) dieron 220 mg (71%) del compuesto de base libre de éter dietílico. Después, éste se convirtió en 230 mg de la sal hidrocloruro en éter dietílico, 230 mg.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^6DMSO): 1,4 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,8-2,1 (6H, m),

2,35 (3H, s), 2,9 (2H, m), 3,2 (3H, s), 3,2-3,6 (6H, m), 4,55 (1H, m), 6,8 (2H, ABc), 7,5 (1H, s), 10,55 (1H, s a), 10,8 (1H, s), MH+ 344.

Ejemplo 2. Hidrocloruro de 6-metil-1-[1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E2)

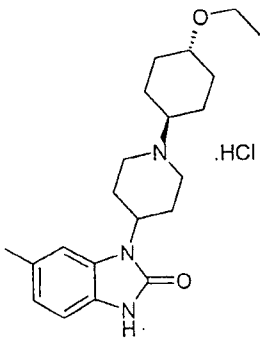


(E2)

Una solución de trans-5-metil-*N*-[1-(4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D8, 100 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (40 mg, 0,4 equiv.) y después diisopropiletilamina (0,08 ml, 1,5 equiv.) y después se mantuvo a 0°C durante 1 h. La mezcla se lavó con agua a un valor de pH de 9. El secado, la evaporación y la cromatografía (10 g de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano) dieron el compuesto del título aislado en forma de la sal hidrocloruro en éter dietílico, 65 mg.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^{6}DMSO): 1,2 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,9 (2H, m), 2,15 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,9 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,1-3,6 (6H, m), 4,55 (1H, m), 6,8 (2H, ABc), 7,5 (1H, s), 10,55 (1H, s a), 10,8 (1H, s), MH+ 344.

Ejemplo 3. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E3)



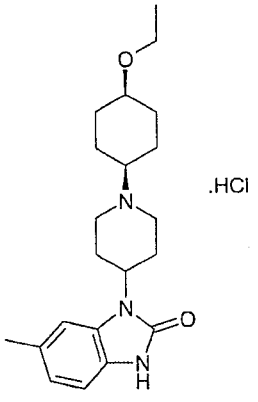
(E3)

A una solución de (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D14, 110 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió

diisopropiletilamina (0,085 ml, 1,5 equiv., 0,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (40 mg, 0,4 equiv., 0,13 mmol). Después de 30 minutos la mezcla se vertió en agua; la solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x) y como alternativa los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto se trató con HCl (3 ml de una solución 1 M en éter dietílico) para producir el producto del título (44 mg, 37%). $M^+ - H = 356$.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1,093 (3H, t), 1,221 (2H, m), 1,542 (2H, m) 1,887 (2H, m) 2,108 (3H, d) 2,333 (3H, s) 2,782 (2H, m), 3,202 (4H, m) 3,473 (4H, m) 4,542 (1H, m) 6,805 (1H, d) 6,871 (1H, d) 7,345 (1H, s), 10,00 (1H, a), 10,80 (1H, s).

Ejemplo 4. Hidrocloruro de 1-{1-[*cis*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E4)

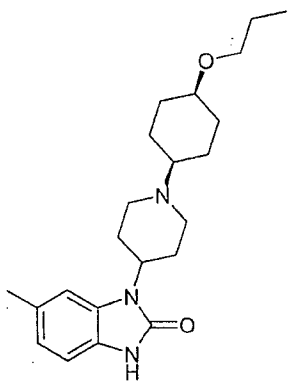


(E4)

A una solución de (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-4~(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D17, 147 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,09 ml, 1,5 equiv., 0,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (0,053 g, 0,4 equiv., 0,2 mmol) en una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, se añadió agua; la solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x) y como alternativa los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto se trató con HCl (3 ml de una solución 1 M en éter dietílico). El producto se purificó adicionalmente por cromatografía (EtOAc al 60%:hexano), columna de cromatografía SCX seguido de Waters Xbridge eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%, para producir el producto del título (33 mg, 21%). $M^+ - H = 358$.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^6DMSO 400 MHz): 1,129 (3H, t), 1,441 (2H, t), 1,689 (2H, c), 1,887 (4H, t), 1,982 (2H, d), 2,331 (3H, s), 2,828 (2H, m), 3,247 (3H, m), 3,427 (2H, c), 3,492 (3H, m), 4,555 (1H, m), 6,801 (1H, d), 6,870 (1H, d), 7,462 (1H, s), 10,3 (1H, s a), 10,8 (1H, s).

Ejemplo 5. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E5)

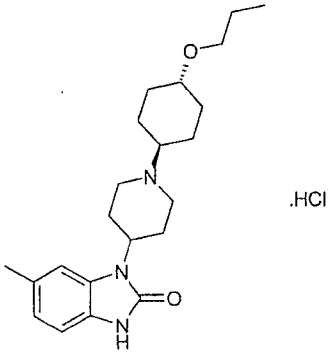


(E5)

Una solución agitada de (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D23, 400 mg, 1,15 mmol) y diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (35 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con trifosgeno sólido (138 mg, 0,46 mmol, 0,4 equiv.) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días (64% de conversión). La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto combinado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar un sólido beige, que se cromatografió sobre una columna de sílice (40 g de sílice sobre 200 mg de material bruto: NH_3 0,4 M de 5% a 15% en metanol/diclorometano, 12 VC) para dar 150 mg (rendimiento de 35%) del compuesto del título.

^{1}H RMN (base libre) δ ($CDCl_3$ 400 MHz): 0,9 (3H, t), 1,4 (2H, m), 1,6 (6H, m), 1,7 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,0 (2H, m), 2,4 (6H, m), 3,1 (2H, m), 3,35 (2H, t), 3,5 (1H, s), 4,3-4,4 (1H, m), 6,85 (1H, d), 6,9 (1H, d), 7,15 (1H, s), 8,3 (1H, s). MH^+ 372 y 373.

Ejemplo 6. Hidrocloruro de 6-metil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E6)

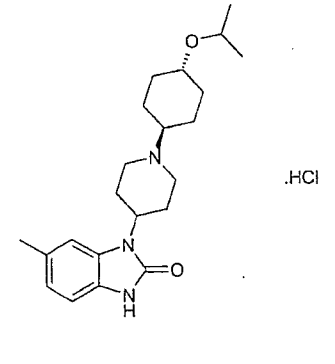


(E6)

Una solución agitada de (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D24, 310 mg, 0,89 mmol) y diisopropiletilamina (0,23 ml, 0,36 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (20 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se trató con trifosgeno sólido (107 mg, 0,4 equiv.) y se mantuvo a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto combinado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar 330 mg del compuesto del título en forma de un sólido pardo. Este material se disolvió en diclorometano, se trató con HCl 1 M/éter dietílico (5 ml) y se concentró al vacío para dar la sal hidrocloruro en forma de un sólido blanco (360 g, rendimiento de 99%).

^{1}H RMN (sal HCl) δ (CD_3OD, 400 MHz): 0,95 (3H, t), 1,3-1,4 (2H, m), 1,5-1,7 (4H, m), 2,05 -2,3 (6H, m), 2,4 (3H, m), 2,75-2,9 (2H, m), 3,25-3,4 (4H, m), 3,45 (2H, t), 3,6-3,7 (2H, m), 4,5-4,6 (1H, m), 6,9 (2H, m), 7,15 (1H, m). MH^+ 372 y 373.

Ejemplo 7. Hidrocloruro de 6-metil-1-(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E7)



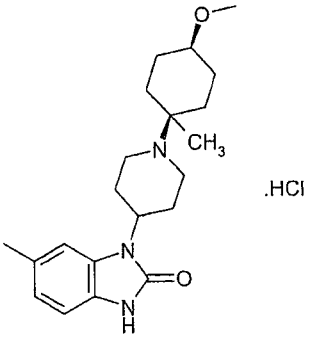
(E7)

Una solución agitada de (2-amino-5-metilfenil)(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)amina (D31, 187 mg, 0,54 mmol) y diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,81 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C en una

atmósfera de argón se trató con trifosgeno sólido (64 mg, 0,22 mmol) y se mantuvo a 0ºC durante 45 minutos. La mezcla se trató con agua (10 ml) seguido de una solución dil. de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La trituración del residuo con 1:1 de acetato de etilo/éter dietílico (8 ml) produjo un sólido blanco que se retiró por filtración después de 15 minutos, se lavó con una mezcla fría 1:1 de acetato de etilo/éter dietílico y se secó a 50ºC y al vacío para producir un sólido blanco. Este material se disolvió en diclorometano (2 ml) y metanol (0,3 ml), se trató con HCl 1 M/éter dietílico (0,60 ml) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (5 ml) para dar un sólido blanco, que se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,07 (6H, d), 1,12-1,28 (2H, m), 1,48-1,63 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,82-3,00 (2H, m), 3,12-3,35 (4H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 4,50-4,65 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,86 (1H, d), 7,61 (1H, s), 10,78 (1H, s), 10,85 (1H, s a).

Ejemplo 8. Hidrocloruro de 6-metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E8)



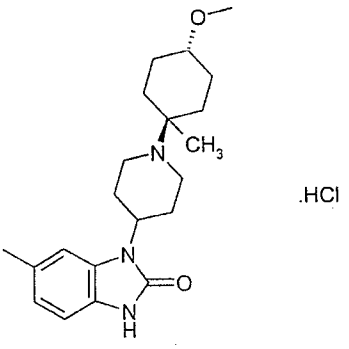
(E8)

Se disolvió (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D36, 91 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0ºC; después, se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (0,4 equiv., 0,11 mmol, 31 mg) seguido de la base de Hunig diisopropiletilamina (1,5 equiv., 68 µl) a 0ºC; la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se inactivó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto,

que se purificó por cromatografía (MeOH-NH_3-DCM), dando el compuesto del título, 76 mg, 80%, 99,7% = pureza isomérica. Posteriormente, el compuesto del título se convirtió en la sal hidrocloruro usando solución de HCl (1 M en éter dietílico, 2 equiv.).

^{1}H RMN δ (d^{6}DMSO, 400 MHz) 0,851 (3H, s), 1,139 (2H, t), 1,585 (4H, m), 1,669 (2H, d), 1,884 (2H, d), 2,141 (2H, t), 2,262 (2H, t), 2,316 (3H, s), 3,011 (2H, d), 3,241 (3H, s), 4,020 (1H, m a), 6,768 (1H, d), 6,836 (1H, d), 6,994 (1H, s) 10,7 (1H, s a).

Ejemplo 9. Hidrocloruro de 6-metil-1-{1-[*trans-1*-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E9)

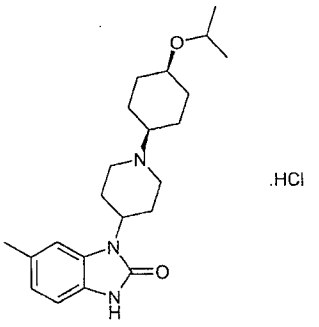


(E9)

Se disolvió (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D37, 30 mg, 0,091 mmol) en diclorometano (2 ml) y se enfrió a 0°C. Después, se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (0,4 equiv., 0,036 mmol, 11 mg) seguido de la base de Hunig diisopropiletilamina (1,5 equiv., 23 µl) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se inactivó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto, que se purificó por cromatografía (MeOH-NH_3-DCM), dando el compuesto del título, 9 mg, 28%, 97,8% = pureza isomérica. Posteriormente, el compuesto del título se convirtió en la sal hidrocloruro usando solución de HCl (1 M en éter dietílico, 2 equiv.).

^{1}H RMN δ (d^{6}DMSO, 400 MHz) 0,851 (3H, s), 1,503 (6H, m), 1,663 (2H, d a), 1,794 (2H, m a), 2,157 (2H, t), 2,272 (2H, t), 2,320 (3H, s), 3,045 (2H, d), 3,161 (3H, s), 4,027 (1H, m a), 6,768 (1H, d), 6,836 (1H, d), 7,000 (1H, s), 10,7 (1H, s a).

Ejemplo 10. Hidrocloruro de 6-metil-1-(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E10)

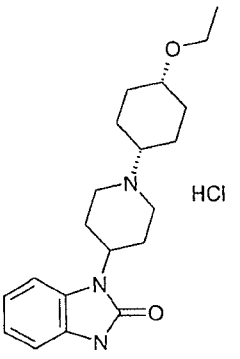


(E10)

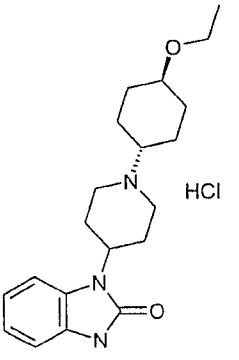
Una solución agitada de (2-amino-5-metilfenil)(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)amina (D39, 170 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) seguido de trifosgeno sólido (57 mg, 0,196 mmol) y se mantuvo a 0°C durante 1 h. La mezcla se trató con agua (10 ml) seguido de una solución dil. de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml), se trató con HCl 1 M/éter dietílico (0,7 ml) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (10 ml) para dar un sólido blanco, que se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a 50°C al vacío para producir la sal hidrocloruro un sólido blanco (170 mg, 85%).

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^{6}DMSO, 400 MHz): 1,10 (6H, d), 1,39-1,52 (2H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 1,80-2,00 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,82-3,00 (2H, m), 3,18-3,32 (3H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,55-3,70 (2H, m), 4,50-4,65 (1H, m), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,60 (1H, s), 10,73 (1H, s a), 10,80 (1H, s).

Ejemplos 11 y 12. Hidrocloruro de cis y trans 1-(1-[4-(etoxil)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (cis = E11; trans = E12)



E11



E12

Un recipiente para microondas se cargó con 4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)piperidina (0,217 g, 1 mmol), 4-etoxiciclohexanona (D10, 0,22 g, 1,55 mmol), ácido acético (0,2 ml), diclorometano (15 ml) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (4,3 mequiv./g) (750 mg) y se calentó a 110°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se añadieron más 4-etoxiciclohexanona (146 mg, 1,0 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (300 mg) y la mezcla se calentó a 110°C durante 20 minutos más en un reactor de microondas. La mezcla enfriada se filtró al vacío y el filtrado se cargó sobre un cartucho SCX de 5 g, que se eluyó con metanol seguido de amoniaco metanólico. El disolvente se retiró de la fracción de amoniaco metanólico para dar 260 mg de un aceite transparente, que se purificó usando una columna de cromatografía Waters Xbridge y un gradiente de bicarbonato de amonio acuoso (10 mmolar; se ajustó a un valor de pH de 10 con amoniaco) y acetonitrilo como fase móvil para dar los isómeros *cis y trans*. Cuando se obtuvieron, cada uno de los isómeros se disolvió de nuevo en diclorometano (2 ml) y se añadió HCl 1 molar en éter dietílico (0,5 ml) y después el disolvente se retiró para producir los compuestos del título.

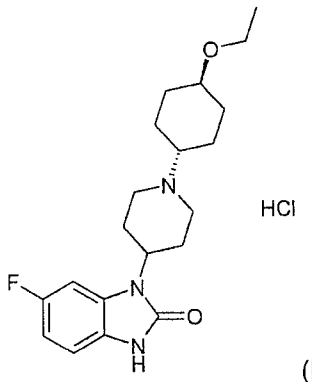
El isómero de elución rápida (isómero *trans;* E12) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (0,024 g). MH^+ = 344.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 250 MHz): 1,1-1,4 (asumir 8H, m), 1,65 (asumir 2H, m), 1,8 (asumir 2H, m), 2,0 (asumir 2H, m), 2,2-2,4 (asumir 6H, m), 2,9 (asumir 2H, d), 3,1-3,2 (asumir 1H, m), 3,4-3,5 (asumir 2H, c), 4,0-4,2 (asumir 1H, m), 7,0 (asumir 3H, m), 7,2 (asumir 1H, m).

El isómero de elución lenta (isómero *cis;* E11) se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,026 g). MH+ = 344.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 250 MHz): 1,29 (asumir 3H, t), 1,25-1,5 (asumir 3H, m), 1,6-2,05 (m), 2,3-2,5 (asumir 5H, m), 3,0-3,1 (asumir 2H, m), 3,4-3,6 (asumir 4H, m), 4,25-4,45 (asumir 1H, m), 7,0-7,1 (asumir 3H, m), 7,3 (asumir 1H, m), 8,05 (asumir 1H, s).

Ejemplo 13. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E13)

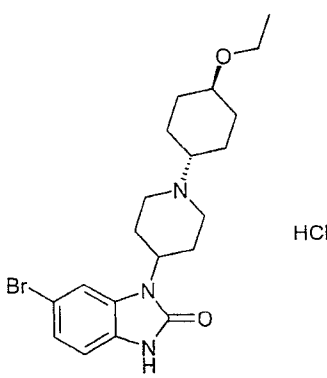


(E13)

Una solución agitada de N^2-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-1,2-bencenodiamina (D72, ≤0,33 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,49 mmol) seguido de la adición de trifosgeno sólido (38 mg, 0,13 mmol) y se mantuvo durante 30 min. La mezcla se trató con una solución dil. de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido beige que se recristalizó en EtOAc/Et2O para producir la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, ≥76%). Ésta se disolvió en diclorometano (2 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (0,30 ml) y se concentró en una atmósfera de argón para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco MH^+ = 362.

^{1}H RMN (base libre) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,15-1,42 (asumir 7H, t + m), 1,82 (2H, m a), 1,92 (2H, m a), 2,12 (2H, m a), 2,30-2,50 (5H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,13-3,35 (1H, m), 3,52 (2H, c), 4,25-4,40 (1H, m), 6,73-6,80 (1H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 7,05 (1H, d a), 9,83 (1H, s).

Ejemplo 14. Hidrocloruro de 6-bromo-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E14)

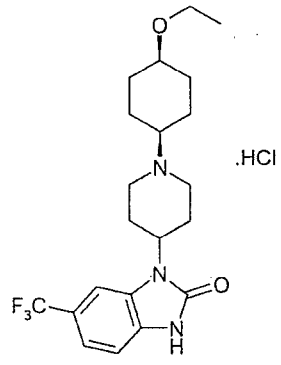


(E14)

Una solución agitada de 4-bromo-*N*-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D74, 600 mg, 1,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,25 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0ºC se trató con trifosgeno (178 mg, 0,6 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla se lavó con agua y con una solución saturada de $NaHCO_3$ y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido blanco, que se lavó con Et_2O al 10%/éter de petróleo para producir la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (426 mg, 67%). Una porción de ésta (226 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (5 ml), se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (220 mg). MH+ = 423, 424.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,09 (3H, t), 1,12-1,30 (2H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 1,90 (2H, d a), 2,05-2,18 (4H, m), 2,70-2,85 (2H, m), 3,15-3,30 (4H, m), 3,41-3,55 (4H, m), 4,53-4,65 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 10,35 (1H, m a), 11,11 (1H, s).

Ejemplo 15. Monohidrocloruro de 1-{1-[*cis*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E15)



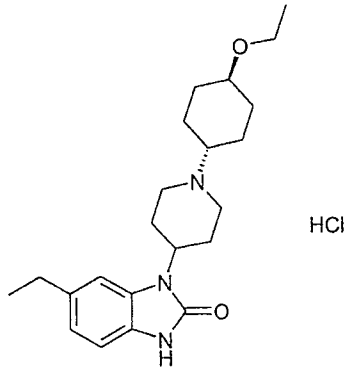
(E15)

A una solución de 1-(4-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (D141, 0,63 mmol, 180 mg) en dicloroetano (5 ml) se le añadieron 4-(etiloxi)ciclohexanona (D10, 4 equiv., 2,52 mmol, 358 mg), Et_3N (unas gotas) y tamices moleculares de 5 Å. La reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,5 equiv., 0,9464 mmol, 0,2 g) y la reacción se dejó en agitación durante cuatro noches. La mezcla se basificó con NaOH 2 M (1 ml). La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ y la solución acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir

el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía (MeOH al 10%/diclorometano) sobre una columna de sílice seguido de otra cromatografía en columna (EtOAc al 11%-13% en nhex) sobre una columna de sílice Biotage KP-NH™ para producir para producir la base libre del compuesto del título, 23 mg, 9%. $M^+ + H = 412$. Posteriormente, ésta se convirtió en el compuesto del título usando solución de HCl (1 M en Et_2O) para producir 23 mg.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz) 1,111 (3H, t), 1,397 (2H, m), 1,694 (2H, c), 1,937 (6H, m), 2,782 (2H, c), 3,240 (3H, m), 3,404 (2H, c), 3,536 (3H, m), 4,626 (1H m), 7,172 (1H, d), 7,373 (1H, d), 7,707 (1H, s), 10,05 (1H, s a), 11,45 (1H, s).

Ejemplo 16. Hidrocloruro de 6-etil-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E16)

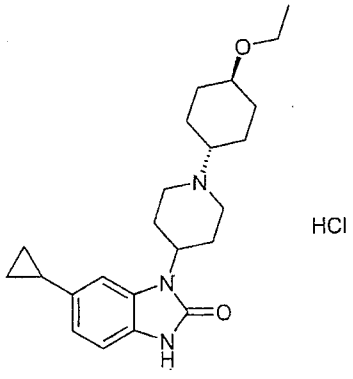


(E16)

Una solución agitada de 4-etil-N^2-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D76, 348 mg, 1 mmol) y diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,5 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (118 mg, 0,4 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se lavó con agua y con una solución saturada de $NaHCO_3$ y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo pálido. Éste se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con HCl/Et_2O (3 ml) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (260 mg, 65%). MH+ = 372.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,05-1,33 (2H, m), 1,10 (3H, t), 1,21 (3H, t), 1,47-1,63 (2H, m), 1,85 (2H, d a), 2,05-2,25 (4H, m), 2,50-2,68 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,13-3,30 (4H, m), 3,35-3,55 (4H, m), 4,50-4,62 (1H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 10,7 (1H, m a), 10,80 (1H, s).

Ejemplo 17. Hidrocloruro de 6-ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E17)

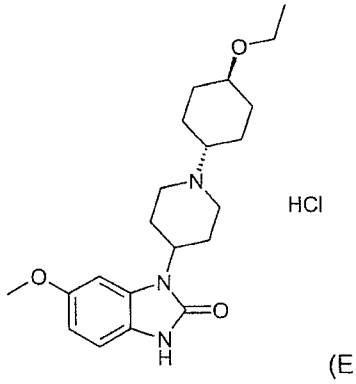


(E17)

Una solución agitada de 4-ciclopropil-N^2-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D78, 200 mg, 0,56 mmol) y diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,84 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC se trató con trifosgeno (66 mg, 0,23 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 0ºC. La solución se lavó con agua y con una solución sat. de $NaHCO_3$ y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (3 ml), se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (165 mg, 72%). MH+ = 384.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 0,70-0,77 (2H, m), 0,84-0,94 (2H, m), 1,09 (3H, t), 1,10-1,30 (2H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 1,85 (2H, d a), 1,88-2,00 (1H, m), 2,04-2,20 (4H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,15-3,30 (4H, m), 3,40-3,55 (4H, m), 4,50-4,62 (1H, m), 6,71 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,28 (1H, s), 10,6 (1H, m a), 10,78 (1H, s).

Ejemplo 18. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(metiloxi)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E18)



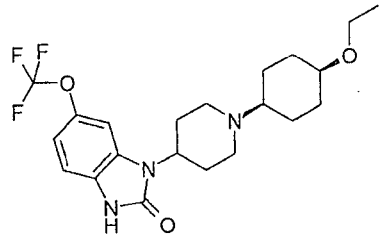
(E18)

Una solución agitada de N^2-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-4-

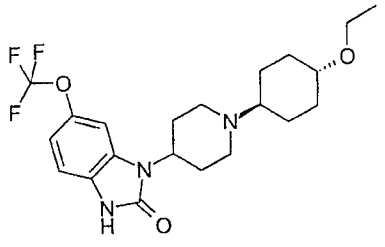
(metiloxi)-1,2-bencenodiamina (D80, 120 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,092 ml, 0,52 mmol) seguido de la adición de trifosgeno sólido (40 mg, 0,14 mmol) y se mantuvo durante 30 min. La mezcla se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido beige que se recristalizó en 1:1 de EtOAc/Et_2O para producir la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (105 mg, 81%). Éste se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (0,3 ml) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg) MH^+ = 374.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,07 (3H, t), 1,10-1,30 (4H, m), 1,47-1,67 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,03-2,23 (4H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,12-3,32 (4H, m), 3,40-3,65 (asumir 2H), 3,79 (3H, s), 4,50-4,67 (1H, m), 6,58 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,26 (1H, s), 10,71 (1H, s), 10,8 (1H, m a).

Ejemplos 19 y 20. *cis* y *trans*-1-{1-[4-(Etoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (cis = E19; trans = E20)



E19



E20

Un recipiente para microondas se cargó con 1-(4-piperidinil)-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (D83, 337 mg), 4-(etoxi)ciclohexanona (D10, 190 mg) cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (4,3 mequiv./g 0,6 g), acetato sódico (100 mg), diclorometano (10 ml) y ácido acético (200 µl) y se calentó a 110°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se añadieron más 4-(etoxi)ciclohexanona (D10, 0,06 g) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (4,3 mequiv./g 0,6 g) y la mezcla se calentó a 110°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se cargó sobre un cartucho SCX que se eluyó con metanol seguido de amoniaco metanólico. La fracción de amoniaco metanólico se evaporó y la mezcla resultante se purificó usando una columna de

cromatografía Waters Xbridge. Se usó un gradiente de bicarbonato de amonio acuoso (10 mmolar ajustado a un valor de pH de 10 con amoniaco) y acetonitrilo como fase móvil para dar los isómeros *cis* y *trans*. Cuando se obtuvieron, cada isómero se disolvió de nuevo en diclorometano (2 ml), se añadió HCl 1 molar en éter dietílico (0,5 ml) y después el disolvente se retiró.

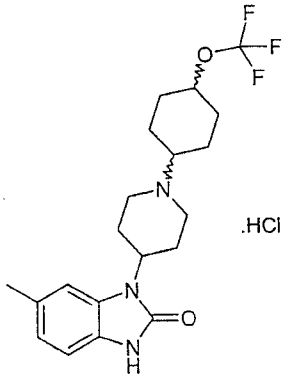
El isómero de elución rápida *(isómero trans* E20) se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,035 g). MH^+ = 428.

^{1}H RMN δ (DMSO, 250 MHz): 1,1 (3H, t), 1,1-1,3 (2H, m), 1,4-1,7 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,0-2,2 (4H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 3,1-3,4 (4H, m), 3,4-3,6 (4H, m), 4,5-4,7 (1H, m a), 6,95-7,1 (2H, m), 7,15 (1H, s), 10,4 (1H, a), 11,2 (1H, s).

El isómero de elución lenta (isómero *cis* E19) se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,015 g). MH^+ = 428

^{1}H RMN δ (DMSO, 250 MHz): 1,1 (3H, t), 1,35-1,5 (2H, m), 1,6-1,8 (2H, m), 1,8-2,1 (6H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 3,1-3,6 (osc., m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,5 (1H, s), 9,6-9,8 (1H, a), 11,2 (1H, s).

Ejemplo 21. Hidrocloruro de *cis/trans*-6-metil-1-[1-(4-trifluorometoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E21)



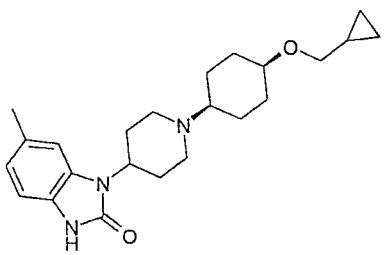
(E21)

Una mezcla de 8-[(trifluorometil)oxi]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (D85, 400 mg), THF (5 ml) y ácido clorhídrico acuoso 5 M (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre diclorometano/agua. Después, la capa orgánica se secó y se evaporó para dar la cetona bruta. Esta cetona bruta se combinó con 1-(4-piperidinil)-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (D145, 110 mg, 0,5 mmol), cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (600 mg de 2,04 mmol/g, 1,25 mmol), diclorometano (2,5 ml) y ácido acético (0,15 ml, 2,5 mmol) y se calentó a 110ºC durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se cargó sobre un cartucho SCX que se eluyó con

metanol seguido de amoniaco metanólico. La fracción de amoniaco metanólico se evaporó y la mezcla resultante se purificó usando una columna de cromatografía Waters Xbridge. Se usó un gradiente de bicarbonato de amonio acuoso (10 mmolar) ajustado un valor de pH de 10 con amoniaco y acetonitrilo como fase móvil para dar el compuesto del título, que se convirtió en la sal hidrocloruro y cristalizó en éter dietílico en forma de una mezcla de isómeros, 42 mg.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^{6}DMSO): 1,5-2,2 (9H, m), 2,35 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,2-3,6 (11H, m), 4,4 (0,4H, m), 4,55 (1H, m), 4,7 (0,6H, s a), 6,8-6,9 (2H, m), 7,5 (1H, 2s), 10,55 (0,6H, s a), 10,7 (0,4H, s a), 10,8 (1H, 2s), MH+ 398.

Ejemplo 22. Hidrocloruro de 1-(1-{*cis*-4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E22)

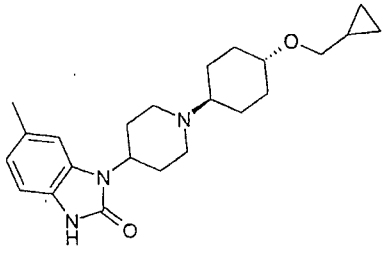


(E22)

Una solución agitada de N^2-(1-{*cis*-4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-4-metil-1,2-bencenodiamina (D91, 600 mg) y diisopropiletilamina (0,6 ml) en diclorometano (20 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se trató en una porción con trifosgeno sólido (0,2 g, 0,67 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución dil. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó con Na_2SO_4, el disolvente se retiró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano-amoniaco metanólico al 0-10%. El producto se disolvió en metanol, se trató con HCl 1 M/éter dietílico y se concentró al vacío para dar la sal hidrocloruro del compuesto del título en forma de un sólido blanco (38 mg). MH^+ = 384.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0,2 (2H, m), 0,5 (2H, m), 1,05 (1H, m), 1,4 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,9 (4H, m), 2,0 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,75 (2H, m), 3,3 (osc., m), 3,55 (3H, m), 4,55, (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,88 (1H, d) 7,33 (1H, s), 9,75 (1H, m), 10,8 (1H, s).

Ejemplo 23. 1-(1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E23)

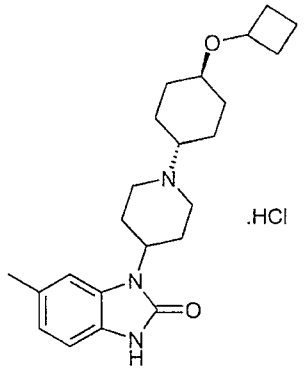


(E23)

Una solución agitada de N^2-(1-{*trans*-4-[(ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-4-metil-1,2-bencenodiamina (D92, 380 mg, 1,06 mmol) y diisopropiletilamina (0,3 ml) en diclorometano (20 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con trifosgeno sólido (126 mg, 0,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución dil. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se retiró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco en etanol (270 mg). Este material se disolvió en metanol/diclorometano, se trató con HCl 1 M/éter dietílico y se concentró al vacío para dar la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido blanco (270 mg). MH^+ = 384.

^{1}H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0,15 (2H, m), 0,45 (2H, m), 0,95 (1H, m), 1,2 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,1 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,85 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,22 (osc., m), 3,5 (2H, m), 4,55, (1H, m), 6,80 (1H, d), 6,87 (1H, d) 7,51 (1H, s), 10,6 (1H, m), 10,8 (1H, s).

Ejemplo 24. Hidrocloruro de *trans*-6-metil-1-[1-(4-ciclopropiloxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E24)



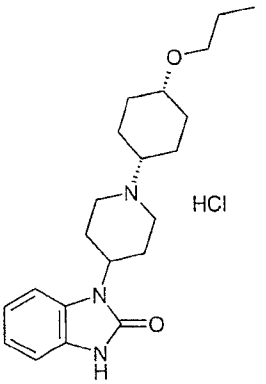
(E24)

Una solución de *trans*-5-metil-*N*-[1-(4-ciclobutiloxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D98, 50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0ºC se trató con trifosgeno (20 mg, 0,4 equiv.) y después con diisopropiletilamina (0,04 ml, 1,5 equiv.) y después se mantuvo a 0ºC durante 1 h. La mezcla se repartió entre

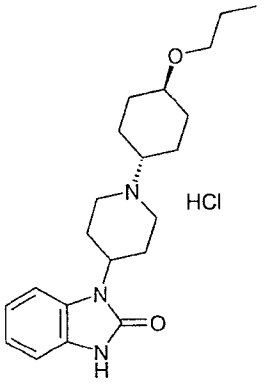
diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. El secado, la evaporación y la cristalización dieron el compuesto del título, aislado en forma de la sal hidrocloruro también cristalizada en éter dietílico, 31 mg.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^6DMSO): 1,2 (2H, m), 1,5 (4H, m), 1,9 (3H, m), 2,15 (5H, m), 2,35 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,2 (4H, m), 3,5 (2H, m), 4,0 (1H, m), 4,6 (1H, m), 6,8 (2H, m), 7,4 (1H, s), 10,2 (1H, s a), 10,8 (1H, s), MH+384.

Ejemplos 25 y 26. Hidrocloruro de *cis* y *trans*-1-(1-[4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (*cis* = E25; *trans* = E26)



E25



E26

Un recipiente para microondas se cargó con 4-(2-oxo-1-bencimidazolinil)piperidina (0,217 g, 1 mmol), 4-propoxiciclohexanona (D19, 0,22 g, 1,41 mmol), ácido acético (0,2 ml), diclorometano (15 ml) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (4,3 mequiv./g) (0,75 g) y se calentó a 110ºC durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se añadieron más 4-propoxiciclohexanona (0,156 g, 1,0 mmol) y cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (300 mg) y la mezcla se calentó a 110ºC durante 20 minutos más en un reactor de microondas. La mezcla enfriada se filtró al vacío y el filtrado se cargó sobre un cartucho SCX de 5 g que se eluyó con metanol seguido de amoniaco metanólico. El disolvente se retiró de la fracción de amoniaco metanólico para dar 300 mg de cristales transparentes, que se purificaron usando una columna de cromatografía Waters Xbridge y un gradiente de bicarbonato de amonio acuoso (10 mmolar; ajustado a un valor de pH de 10 con amoniaco) y acetonitrilo como fase móvil para dar los isómeros *cis* y *trans*. Cuando se obtuvieron, cada isómero se disolvió de nuevo en diclorometano (2 ml), se añadió HCl 1 molar en éter dietílico (0,5 ml) y después el disolvente se retiró para producir los compuestos del título.

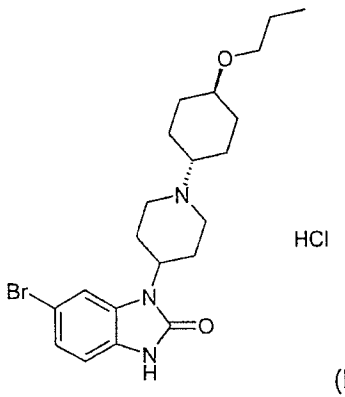
El isómero de elución rápida (isómero *trans;* E26) se obtuvo en forma de un sólido blanco (44 mg). MH^+ = 358

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 250 MHz): 0,86 (3H, t), 1,1-1,3 (3H, m), 1,4-1,7 (4H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,0-2,2 (4H, d), 2,7-2,9 (2H, m), 3,1-3,5 (asumir 5H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,0 (3H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 10,0 (1H, s), 10,9 (1H, s).

El isómero de elución lenta *(isómero cis;* E25) se obtuvo en forma de un sólido blanco (15 mg). MH^+ = 358

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 250 MHz): 0,9 (3H, t), 1,35-2,1 (asumir 13H, m a), 2,6-2,9 (2H, s a), 3,1-3,45 (asumir 5H, m a), 3,5 (2H, s a), 4,45-4,7 (1H, m a), 7,0 (3H, s), 7,5 (1H, m a), 10,0 (1H, s a), 10,9 (1H, s).

Ejemplo 27. Hidrocloruro de 6-bromo-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E27)



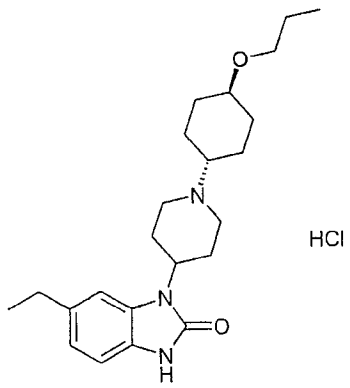
(E27)

Una solución agitada de 4-bromo-*N*-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D100, 574 mg, 1,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,1 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (166 mg, 0,56 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se lavó con agua y con una solución sat. de $NaHCO_3$ y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido blanco, que se lavó con una mezcla de Et_2O al 10%/éter de petróleo para producir la base libre del compuesto del título (398 mg, 65%). Una porción de éste (198 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (5 ml), se agitó durante 30 min, y después se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg). MH+ = 437, 438.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 0,87 (3H, t), 1,12-1,30 (2H, m), 1,42-1,63 (4H, m), 1,90 (2H, d a), 2,05-2,20 (4H, m), 2,70-2,85 (2H, m), 3,10-3,30 (4H, m), 4,43-4,54 (2H, m), 4,50-4,65 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 7,68 (1H, s), 10,32

(1H, m a), 11,12 (1H, s).

Ejemplo 28. Hidrocloruro de 6-etil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E28)



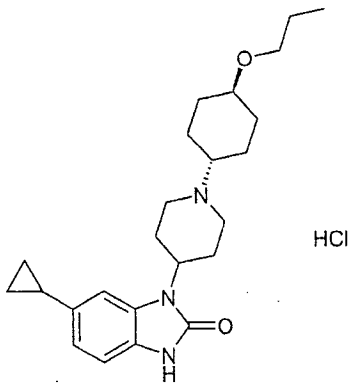
(E28)

Una solución agitada de 4-etil-N^2-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D102, 180 mg, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,085 ml, 0,75 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (59,2 mg, 0,12 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se lavó con agua y con una solución sat. de $NaHCO_3$ y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. Éste se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con HCl/Et_2O (3 ml) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg, 95%). MH+ = 386.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 0,86 (3H, t), 1,15-1,30 (5H, t + m), 1,42-1,62 (4H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,08-2,18 (4H, m), 2,61 (2H, c), 2,76-2,90 (2H, m), 3,14-3,3 (4H, m), 3,38 (2H, t), 3,50 (2H, d a), 4,50-4,62 (1H, m), 6,83 (1H, d), 6,89 (1H, d), 7,43 (1H, s), 10,35 (1H, m a), 10,78 (1H, s).

Ejemplo 29. Hidrocloruro de 6-ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E29)

340

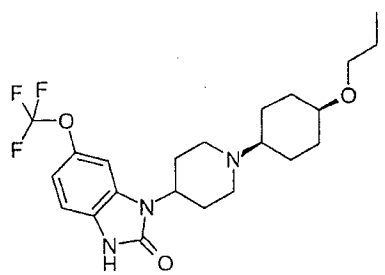


(E29)

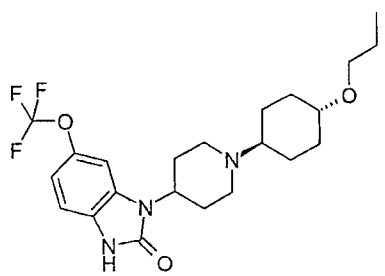
Una solución agitada de 4-ciclopropil-N^2-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D104, 70 mg, 0,2 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 ml) en diclorometano (10 ml) a 0°C se trató con trifosgeno (28 mg, 0,1 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. La solución se lavó con agua y con una solución sat. de $NaHCO_3$ y después se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (1 ml), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (70 mg, 81%). MH+= 398.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 0,70 -0,78 (2H, m), 0,83-0,91 (5H, t + m), 1,12-1,28 (2H, m), 1,42-1,62 (4H, m), 1,82 (2H, d a), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10 (2H, d a), 2,18 (2H, d a), 2,85-3,00 (2H, m), 3,12-3,30 (4H, m), 3,37 (2H, t), 3,48 (2H, d a), 4,52-4,62 (1H, m), 6,70 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 7,38 (1H, s), 10,78 (1H, s), 11,04 (1H, m a).

Ejemplos 30 y 31. *cis* y *trans*-1-{1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona {*cis* = E30; *trans* = E31)



E30



E31

Un recipiente para microondas se cargó con 1-(4-piperidinil)-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (D83, 337 mg), 4-

(propiloxi)ciclohexanona (D19, 190 mg), cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (4,3 mequiv./g 0,6 g), acetato sódico (100 mg), diclorometano (10 ml) y ácido acético (200 µl) y se calentó a 110ºC durante un total de 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se cargó sobre un cartucho SCX que se eluyó con metanol seguido de amoniaco metanólico. La fracción de amoniaco metanólico se evaporó y la mezcla resultante se purificó usando una columna de cromatografía Waters Xbridge. Se usó un gradiente de bicarbonato de amonio acuoso (10 mmolar ajustado a un valor de pH de 10 con amoniaco) y acetonitrilo como fase móvil para dar los isómeros *cis y trans*.

El isómero de elución rápida (isómero *trans;* E31) se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,071 g). MH^+ = 442.

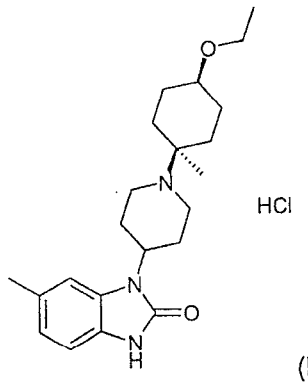
^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,2-1,4 (5H , m), 1,85 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,4 (4H, m), 3,07 (2H, m), 3,15 (1H, m), 3,41 (2H, t), 4,30 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,02 (1H, d) 7,16 (1H, m), 9,02 (1H, s).

^{19}F RMN 6 (d^6DMSO) -58,24 ppm

El isómero de elución lenta (isómero *cis*: E30) se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,077 g). MH^+ = 442.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,91 (3H, t), 1,4 (2H, m), 1,55-1,75 (6H, m), 1,82 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,3-2,5 (4H, m), 3,07 (2H, m), 3,15 (1H, m), 3,33 (2H, t), 3,45 (1H, m), 4,30 (1H, m), 6,93 (1H, d) 7,04 (1H, d), 7,17 (1H, m), 9,16 (1H, s). ^{19}F RMN 5 (d^6DMSO) -58,23 ppm

Ejemplo 32. Hidrocloruro de 1-{1-[*cis*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E32)



(E32)

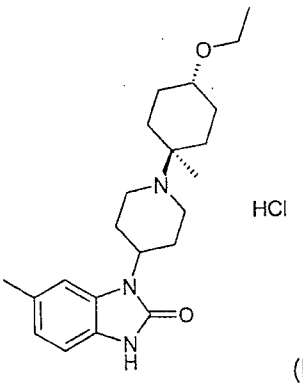
Una solución agitada de N^2-{1-[*cis*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-metil-1,2-bencenodiamina (D106, 150 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (10 ml) a

342

0°C en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,116 ml, 0,65 mmol) seguido de la adición de trifosgeno sólido (51 mg, 0,174 mmol) y se mantuvo a 0°C durante 1,5 h. La mezcla se trató con una solución dil. de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el residuo sólido se recristalizó en diclorometano/EtOAc para producir la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg, 71%). Una porción de este material (84 mg) se disolvió en una mezcla de diclorometano (2 ml) y MeOH (5 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (0,35 ml) y se concentró al vacío. La trituración con Et_2O dio un sólido que se retiró por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg) MH^+ = 372.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,13 (3H, t), 1,36 (3H, s), 1,48-1,62 (2H, m), 1,67-1,77 (2H, m), 1,80-1,92 (4H, m a), 1,92-2,05 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,82-3,00 (2H, m), 3,13-3,27 (2H, m), 3,41 (2H, c), 3,50 (1H, s), 3,67 (2H, d a), 4,55-4,67 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,55 (1H, s), 9,95 (1H, m a), 10,80 (1H, s).

Ejemplo 33. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E33)



(E33)

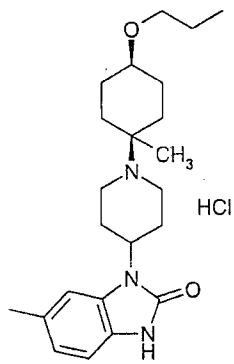
Una solución agitada de N^2-{1-*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-4-metil-1,2-bencenodiamina (D108, 160 mg, 0,464 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,124 ml, 0,696 mmol) seguido de la adición de trifosgeno sólido (55 mg, 0,186 mmol) y se mantuvo a 0°C durante 1,5 h. La mezcla se trató con una solución dil. de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en 1:1 de Et_2O/EtOAc para producir la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 70%). Una porción de este material (85 mg) se disolvió en una mezcla de diclorometano (3

747

ml) y MeOH (5 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (0,35 ml) y se concentró al vacío. La trituración del residuo con Et_2O dio un sólido que se retiró por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg) MH^+ = 372.

^1H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,11 (3H, t), 1,22-1,40 (2H, m), 1,34 (3H, s), 1,85 (2H, d a), 1,90-2,05 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,86-3,01 (2H, m), 3,12-3,38 (3H, m), 3,47 (2H, c), 3,65 (2H, d a), 4,54-4,68 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,86 (1H, d), 7,65 (1H, s), 10,40 (1H, m a), 10,76 (1H, s).

Ejemplo 34. Monohidrocloruro de 6-metil-1-{1-[*cis*-*1*-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E34)



(E34)

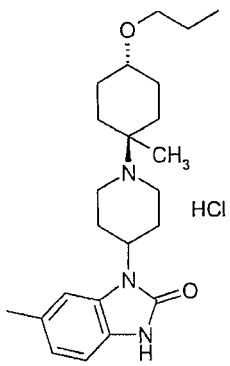
Se disolvió (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D112, 53 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió la base de Hunigh diisopropiletilamina (1,5 equiv., 32 microlitros). Después, la mezcla se enfrió a 0°C y después se añadió en porciones carbonato de bis(triclorometilo) (0,4 equiv., 0,05 mmol, 15 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas y después se inactivó con salmuera, se basificó a pH = 10 y la fase acuosa obtenida se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH-NH_3-diclorometano) para producir la base libre del compuesto del título (40 mg, 75%). Posteriormente, ésta se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató a temperatura ambiente con solución de HCl (1 M en Et_2O, 0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (43 mg, conversión completa). M^+ + H = 385.

^1H RMN δ (DMSO, 500 MHz): 0,900 (3H, t), 1,351 (3H, s), 1,524 (4H, m),

344

1,728 (2H, d), 1,909 (6H, m), 2,341 (3H, s), 2,809 (2H, c), 3,177 (2H, c), 3,329 (2H, t), 3,467 (1H, s a), 3,667 (2H, d), 3,567 (1H, m), 6,805 (1H, m), 6,872 (1H, d), 7,361 (1H, s), 9,461 (1H, t ancho), 10,774 (1H, s).

Ejemplo 35. Monohidrocloruro de 6-metil-{1-[*trans*-*1*-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E35)



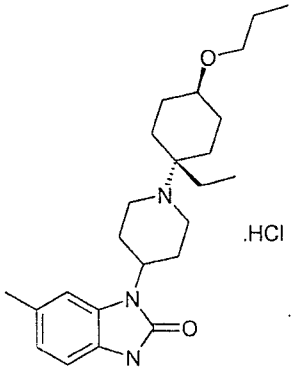
(E35)

Se disolvió (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D113, 45 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió la base de Hunigh (1,5 equiv., 32 microlitros). Después, la mezcla se enfrió a 0°C y después se añadió en porciones carbonato de bis(triclorometilo) (0,4 equiv., 0,05 mmol, 15 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas y después se inactivó con salmuera, se basificó a pH = 10 y la fase acuosa obtenida se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH-NH_3-diclorometano) para producir la base libre del compuesto del título (50 mg, conversión completa). Posteriormente, ésta se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató a temperatura ambiente con solución de HCl (1 M en Et_2O, 0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (55 mg, conversión completa). $M^+ + H$ = 385.

^{1}H RMN δ (DMSO, 500 MHz): 0,444 (3H, t), 1,287 (5H, m), 1,485 (2H, m), 1,919 (8H, m), 2,326 (3H, s), 2,903 (2H, c), 3,190 (3H, m), 3,376 (2H bajo el pico de agua), 3,640 (2H, d), 4,589 (1H, m), 6,793 (1H, d), 6,862 (1H, d), 7,578 (1H, s), 10,203 (1H, t ancho), 10,760 (1H, s).

Ejemplo 36. Hidrocloruro de trans-6-metil-1-[1-(1-etil-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-Z-ona (E36)

345

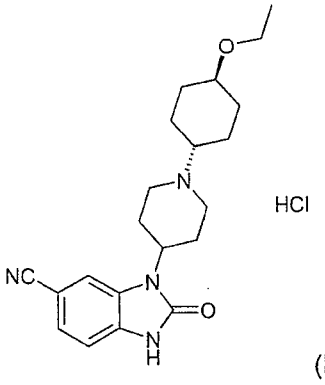


(E36)

Una solución de trans-5-metil-*N*-[1-(1-etil-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D126, 40 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0ºC se trató con trifosgeno (12 mg, 0,04 mmol) y después con diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,15 mmol) y después se mantuvo a 0ºC durante 30 min. La mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. El secado, la evaporación y la cristalización en éter dietílico dieron el compuesto del título en forma de una base libre. Ésta se convirtió en la sal hidrocloruro que también se aisló en éter dietílico, 20 mg.

^{1}H RMN (sal HCl) δ (d^{6}DMSO): 0,85 (3H, t), 1,05 (3H, t), 1,3 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,9 (4H, m), 2,05 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,2 (2H, m), 3,6 (2H, m), 4,6 (1H, m), 6,8 (2H, m), 7,35 (1H, s), 9,1 (1H, s a), 10,8 (1H, s), MH+400.

Ejemplo 37. Hidrocloruro de 3-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo (E37)



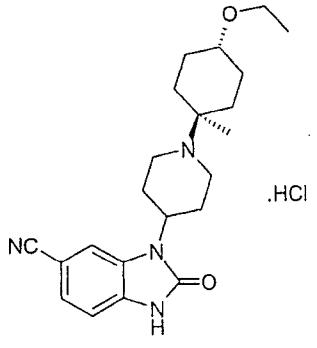
(E37)

Una solución agitada de 4-amino-3-({1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (D128, 120 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (0,092 ml, 0,52 mmol) seguido de la adición de trifosgeno sólido (40 mg, 0,14 mmol) y se mantuvo

durante 1 h. La mezcla se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto combinado se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el residuo se purificó usando una columna de cromatografía Waters Xbridge, eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%, para producir la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 39%). Este material (85 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con HCl 1 M/Et_2O (0,2 ml) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (54 mg) MH^+ = 369.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz): 1,09 (3H, t), 1,10-1,30 (2H, m), 1,47-1,63 (2H, m), 1,92 (2H, d a), 2,05-2,18 (4H, m), 2,71-2,88 (2H, m), 3,18-3,40 (asumir 4H, m), 3,4-3,55 (asumir 4H, m), 4,57-4,70 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,99 (1H, s), 10,26 (1H, m a), 11,55 (1H, s).

Ejemplo 38. Hidrocloruro de 3-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2, 3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo (E38)



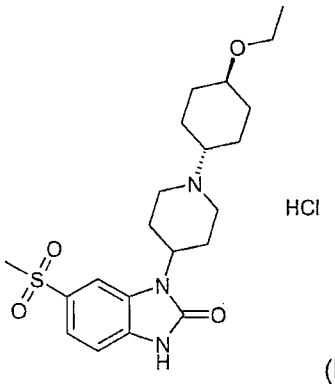
(E38)

Una solución agitada del 4-amino-3-({1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (D130, 60 mg, 0,168 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (42 µl, 0,252 mmol, 32,5 mg) seguido de trifosgeno sólido (19 mg, 0,067 mmol) y se mantuvo a 0°C durante 1 h. La mezcla se trató con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). El extracto combinado se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para producir un residuo naranja. Después, el residuo se purificó usando una columna de cromatografía Waters Xbridge a pH alto para producir la base libre del compuesto del título (24 mg, 38%), que después se trató con HCl 1 M/éter dietílico (0,25 ml) y los disolventes se retiraron por evaporación para producir el compuesto del título (24 mg, 34%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (base libre) δ, ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,96 (3H, s), 1,21 (3H, t), 1,43-1,71 (6H, m), 1,84-1,94 (4H, m), 2,23-2,30 (4H, m), 3,18 (2H, d) 3,5 (1H, m), 3,52

(2H, c), 4,29 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,52 (1H, s), 9,81 (1H, s).

Ejemplo 39. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E39)



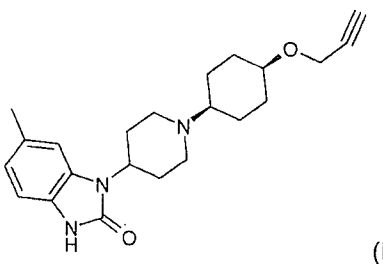
(E39)

Una solución agitada de 6-bromo-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (base libre de E14) (130 mg, 0,31 mmol) en DMSO (1 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se trató con metanosulfinato sódico (35 mg, 0,34 mmol), yoduro de cobre (I) (5,9 mg, 0,031 mmol) y sal de sodio de L-prolina (8,5 mg, 0,062 mmol) y después se calentó a 95ºC durante 18 h. Se añadieron más sulfinato sódico (70 mg), yoduro de cobre (I) (12 mg) y sal de sodio de L-prolina (17 mg) y la mezcla se calentó a 95ºC durante 58 h más. La mezcla se dejó enfriar, después se trató con una solución al 10% de Na_2CO_3 (20 ml) y EtOAc (25 ml), se agitó bien y se filtró a través de Kieselguhr. La capa de EtOAc se aisló, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando una columna de cromatografía Waters Xbridge, eluyendo con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%, para producir la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg). Éste se convirtió en el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. MH+ = 422.

^{1}H RMN (base libre) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,20-1,40 (4H, m), 1,21 (3H, t), 1,80-2,05 (4H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,34-2,52 (asumir 5H, m), 3,02-3,12 (asumir 2H, m), 3,10 (3H, s), 3,17-3,27 (1H, m), 3,52 (2H, c), 4,23-4,37 (1H, m), 7,24 (1H, d), 6,89 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 10,20 (1H, s a).

Ejemplo 40. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E40)

748

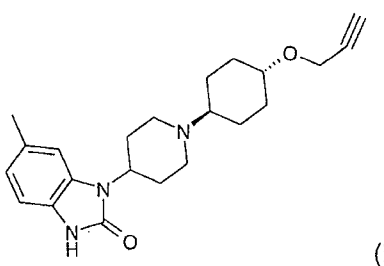


(E40)

Una solución agitada de 4-metil-N^2-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D136, 200 mg, 0,58 mmol) y diisopropiletilamina (200 µl) en diclorometano (10 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con trifosgeno sólido (0,07 mg) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución dil. de $NaHCO_3$, se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (156 mg) en éter. MH^+ = 368.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,45 (2H, m), 1,55-1,8 (osc., m), 1,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,4 (osc., m), 3,05 (2H, m), 3,75 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,34 (1H, m), 6,83 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,14 (1H, s), 8,44 (1H, s).

Ejemplo 41. 6-Metil-1-{1-[*trans*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E41)



(E41)

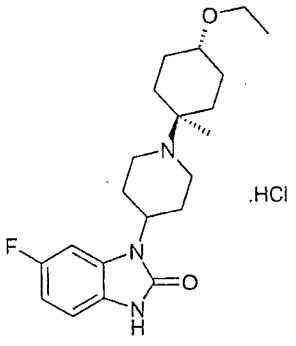
Una solución agitada de 4-metil-N^2-{1-[*trans*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D137, 280 mg) y diisopropiletilamina (0,3 ml) en diclorometano (20 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con trifosgeno sólido (97 mg) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución dil. de $NaHCO_3$, se secó con hidromatrix y el disolvente se retiró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano - amoniaco metanólico al 0-10%. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (180 mg). MH^+ = 368.

^{1}H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,2-1,4 (5H, m), 1,8 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,12

349

(2H, m), 2,4 (8H, m), 3,06 (2H, m), 3,45 (1H, m), 4,19 (2H, s), 4,33 (H, m), 6,83 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,12 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 42. Hidrocloruro de 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E42)

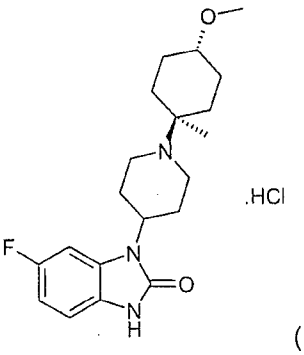


(E42)

Una solución agitada de (2-amino-5-fluorofenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D147, 97 mg, 0,277 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0ºC en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (70 µl, 0,415 mmol, 53 mg) seguido de trifosgeno sólido (33 mg, 0,11 mmol) y se agitó a 0ºC durante 1 h. La mezcla se trató con una solución dil. de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). El extracto combinado se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para producir la base libre del compuesto del título. Después, este residuo se trató con Et_2O (5 ml) y el precipitado resultante se recogió como la base libre (31 mg). Después, ésta se trató con HCl 1 M/éter dietílico (0,25 ml), se agitó durante 20 min y el sólido se filtró para producir el compuesto del título (38 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. MH^+ 376.

^{1}H RMN (base libre) δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,94 (3H, s), 1,19-1,26 (4H, m), 1,48-1,52 (2H, m), 1,64-1,70 (2H, m), 1,82-1,92 (4H, m), 2,22-2,36 (4H, m), 3,14-3,16 (2H, d), 3,43-3,53 (4H, m), 4,23-4,28 (1H, m), 6,74- 6,79 (1H), 6,95-7,02 (2H, m), 8,63 (1H, s).

Ejemplo 43. Hidrocloruro de 6-fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E43)

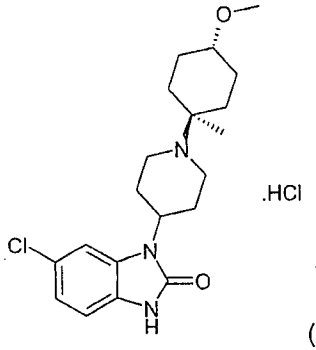


(E43)

Se añadió diisopropiletilamina (210 µl, 1,23 mmol) a una solución de (2-amino-5-fluorofenil){1-[*trans*-4-(metiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D155, 205 mg, 0,61 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió en porciones trifosgeno (69 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de NaOH 2 M (10 ml). Después, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y $NaHCO_3$ sat. (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un sólido de color púrpura. Este residuo se trató con EtOAc-Et_2O (1:1, 4 ml) para dar un sólido blanco que se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml) para dar la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco. La base libre se trató con MeOH (2 ml) y después HCl 1 M en Et_2O (0,58 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (103 mg, 42%) en forma de un sólido amarillo pálido. MH^+ 362.

^{1}H RMN δ (DMSO-d_6, 400 MHz): 1,22-1,38 (5 H, m), 1,78-2,08 (8 H, m), 2,73-2,88 (2 H, m), 3,07-3,30 (3 H, m), 3,23 (3 H, s), 3,62-3,71 (2 H, m), 4,62 (1H, m), 6,79-6,88 (1H, m), 6,94-7,00 (1H, m), 7,56 (1H, m), 9,80 (1H, m), 10,99 (1H, s).

Ejemplo 44. Hidrocloruro de 6-cloro-1-{1-[*trans-1*-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E44)

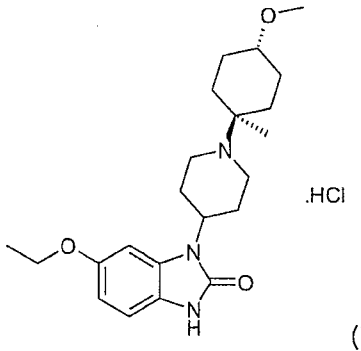


(E44)

Se añadió diisopropiletilamina (290 µl, 1,70 mmol) a una solución de (2-amino-5-clorofenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}amina (D157, 305 mg, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió en porciones trifosgeno (86 mg, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de NaOH 2 M (10 ml). Después, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y $NaHCO_3$ sat. (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo bruto se trató con CH_2Cl_2 y se filtró. El sólido se trituró con EtOAc para dar un sólido rosa que se destiló azeotrópicamente con tolueno (6 x 2 ml) y después se disolvió en MeOH caliente-CH_2Cl_2 y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El sólido se disolvió una segunda vez en MeOH caliente-CH_2Cl_2 y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. La base libre se suspendió en MeOH (2 ml) y después HCl 1 M en Et_2O (0,45 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (92 mg, 26%) en forma de un sólido rosa pálido. $M(Cl\text{-}35)^+$ 378, $M(Cl\text{-}37)H^+$ 380.

^1H RMN δ (DMSO-de, 400 MHz): 1,24-1,38 (5 H, m), 1,71-1,82 (2 H, m), 1,90-2,08 (6 H, m), 2,67-2,79 (2 H, m), 3,08-3,26 (3 H, m), 3,26 (3 H, s), 3,62-3,31 (2 H, m), 4,49 (1H, m), 6,98-7,07 (2 H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 9,36 (1H, m), 11,12 (1H, s)

Ejemplo 45. Hidrocloruro de 6-(etiloxi)-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E45)

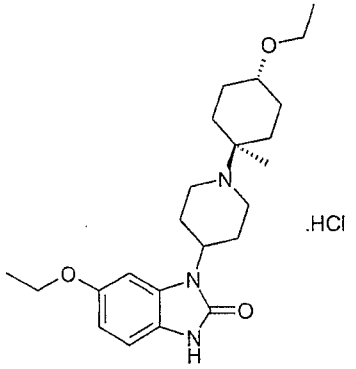


(E45)

Se añadió trifosgeno (0,082 g) a una solución de 4-(etiloxi)-N^2-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D160, 0,26 g,), diclorometano (20 ml) y diisopropiletilamina (1 ml) agitada a la temperatura del baño de hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y el disolvente se retiró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 0-10%-amoniaco metanólico para dar la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g). Éste se disolvió en diclorometano, se trató con cloruro de hidrógeno en éter y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco en éter dietílico (0,105 g). MH^+ = 388.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 400 MHz) (base libre): 0,93 (3H, s), 1,45-1,7 (-11H, m), 1,8-2,0 (4H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 3,1 (2H, m), 3,3 (osc., m), 4,05 (2H, m), 6,59 (1H, d de d), 6,86 (1H, d), 6,92 (1H, d), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 46. Hidrocloruro de 6-(etiloxi)-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E46)



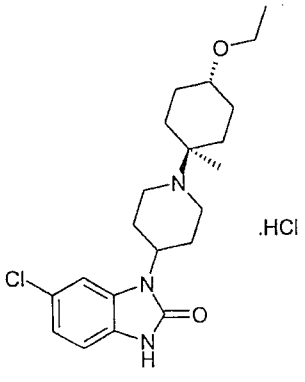
(E46)

Se añadió trifosgeno (0,02 g) a una solución de 4-(etiloxi)-N^2-{1-[*trans*-1-metil-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,2-bencenodiamina (D162, 0,09 g),

diclorometano (10 ml) y diisopropiletilamina (1 ml) agitada a la temperatura del baño de hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y el disolvente se retiró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 0-10%-amoniaco metanólico para dar la base libre del compuesto del título en forma de un aceite (0,08 g). Éste se disolvió en diclorometano, se trató con cloruro de hidrógeno en éter y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco en éter dietílico (0,067 g). MH^+ = 402.

^{1}H RMN δ (d^6DMSO, 250 MHz) (base libre): 0,94 (3H, s), 1,22 (3H, t), 1,4-1,7 (osc., m), 1,8-2,0 (4H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 3,15 (2H, m), 34-3,6 (3H, m), 4,05 (2H, c), 4,25 (1H, m), 6,60 (1H, d de d), 6,80 (1H, d), 7,00 (1H, d), 9,8 (1H, s).

Ejemplo 47. Hidrocloruro de 6-cloro-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E47)



(E47)

Se añadió diisopropilbencilamina soportada sobre sólido (293 mg, 1,04 mmol) a una solución de (2-amino-5-clorofenil){1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}amina (D164, 139 mg, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió en porciones trifosgeno (42 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 2 h antes de la adición de NaOH 2 M (10 ml). Después, la mezcla se filtró y se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un sólido pardo. El sólido se trituró con EtOAc para dar un sólido pardo pálido que se purificó por cromatografía (sílice adulterada con amina, hexano-EtOAc) para dar la base libre del compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido. La base libre se suspendió en MeOH (2 ml) y después se añadió HCl 1 M en Et_2O (0,33 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se

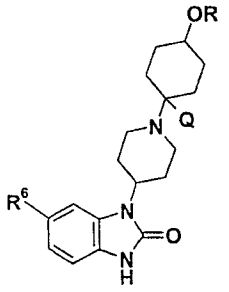
354

filtró para dar el compuesto del título (63 mg, 38%) en forma de un sólido rosa pálido. M(Cl-35)$^+$ 392, M(Cl-37)H$^+$ 394.

^{1}H RMN δ (DMSO-d_6, 400 MHz): 1,10 (3 H, t, *J* 7), 1,28-1,40 (5 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,90-2,05 (6 H, m), 2,71 (2 H, m), 3,15 (3 H, m), 3,48 (2 H, c, *J* 7), 3,66 (2 H, m), 4,58 (1H, m), 7,02 (2 H, m), 7,55 (1H, s), 9,34 (1H, m), 11,11 (1H, s).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



(I)

en la que:

- R^6 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilsulfonilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor;
- R se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-6}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y
- Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^6 se selecciona entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, cicloalquilo C_{3-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^6 se selecciona entre hidrógeno, ciano, flúor, bromo, metilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, trifluorometilo y ciclopropilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-alquilo C_{1-6} y alquinilo C_{2-4}, estando cualquier grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R se selecciona

356

entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, CF_3, ciclopropilmetilo, propinilo y ciclobutilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Q se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-3}.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

1. 6-Metil-1-[1-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
2. 6-Metil-1-[1-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
3. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
4. 1-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
5. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
6. 6-Metil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
7. 6-Metil-1-(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
8. 6-Metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
9. 6-Metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
10. 6-Metil-1-(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
11. *cis*-(1-[4-(Etoxil)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
12. *trans*-1-(1-[4-(Etoxil)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
13. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
14. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
15. 1-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-pipericlinil}-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

357

16. 6-Etil-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
17. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
18. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(metiloxi)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
19. *cis*-1-{1-[4-(Etoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
20. *trans*-1-{1-[4-(Etoxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
21. 6-Metil-1-[1-(4-trifluorometoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
22. 1-(1-{*cis*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
23. 1-(1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)oxi]ciclohexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
24. *trans*-6-Metil-1-[1-(4-ciclopropiloxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
25. *cis*-1-(1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
26. *trans*-1-(1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
27. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
28. 6-Etil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
29. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
30. *cis*-1-{1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
31. *trans*-1-{1-[4-(Propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)oxi]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
32. 1-{1-[*cis*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
33. 1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-

bencimidazol-2-ona

34. 6-Metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

35. 6-Metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(propiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

36. *trans*-6-Metil-1-[1-(1-etil-4-propoxiciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

37. 3-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo

38. 3-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo

39. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-6-(metilsulfonil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

40. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

41. 6-Metil-1-{1-[*trans*-4-(2-propin-1-iloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

42. 1-{1-[*trans*-4-(Etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

43. 6-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

44. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

45. 6-(Etiloxi)-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metiloxi)ciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

46. 6-(Etiloxi)-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

47. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-4-(etiloxi)-1-metilciclohexil]-4-piperidinil}-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

o una sal o solvato de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

359

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en terapia.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M_1.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico o deterioro cognitivo.

12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M_1

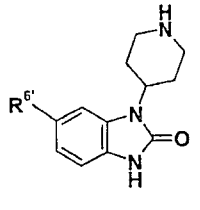
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico o deterioro cognitivo.

14. Un método para tratar una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M_1, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15. Un método para tratar un trastorno psicótico o deterioro cognitivo, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

16. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose dicho proceso entre:

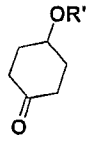
(i) proceso (A1), que comprende acoplar un compuesto de fórmula (II)



(II)

360

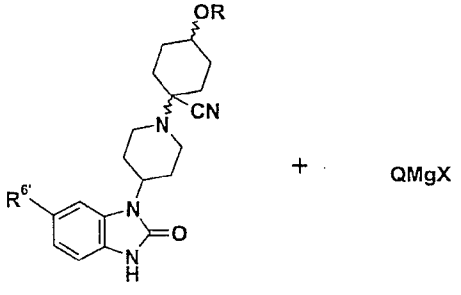
en la que R^6 es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R^6, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que R' es un grupo R como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R, en condiciones adecuadas para la alquilación reductora;

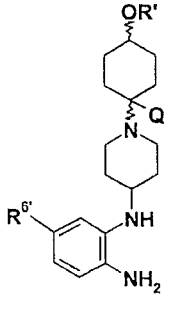
(ii) proceso (A2), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido para el proceso (A1), con un compuesto de fórmula (III) como se ha definido para el proceso (A1), en presencia de una fuente de cianuro para formar el intermedio de ciano (XXXX):



(XXXX)

en el que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R, Q es alquilo C_{1-6}, y X es bromo, yodo o cloro, en condiciones adecuadas para las reacciones de Grignard;

(iii) proceso (B), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo

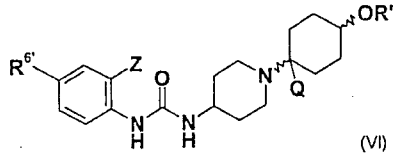
que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V):



(V)

en la que X e Y representan ambos grupos salientes opcionalmente en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, y opcionalmente con calentamiento;

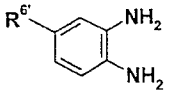
(iv) proceso (C), que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

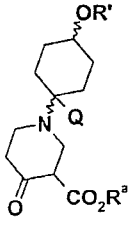
en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido en la reivindicación 1, y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato, con un catalizador de paladio o cobre (VII) para realizar una ciclación intramolecular;

(v) proceso (D), que comprende acoplar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R^6, con un compuesto de fórmula (IX):



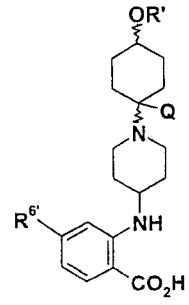
(IX)

en la que R' es un grupo R como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido en la reivindicación 1, y R^a es alquilo C_{1-6}, por calentamiento en un disolvente inerte, por ejemplo xileno,

362

seguido de reducción del doble enlace de la piperidina;

(vi) proceso (E), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X):

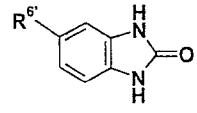


(X)

en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R^6, R' es un grupo R como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido en la reivindicación 1, con un reactivo/combinación de reactivos para realizar una redisposición de Curtius del compuesto (X), seguido de ciclación intramolecular;

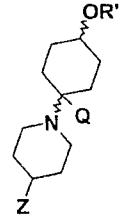
y

(vii) proceso (F), que comprende acoplar un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en la que $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R^6, con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

en la que R' es un grupo R como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R, Q es como se ha definido en la reivindicación 1, y Z es hidroxi o un grupo saliente en condiciones de alquilación o de reacción de Mitsunobu;

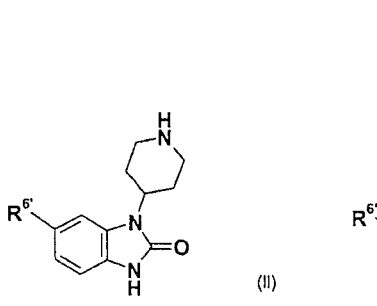
y opcionalmente posteriormente, para cualquiera de los procesos anteriores:

- retirar cualquiera de los grupos protectores; y/o
- convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en otro

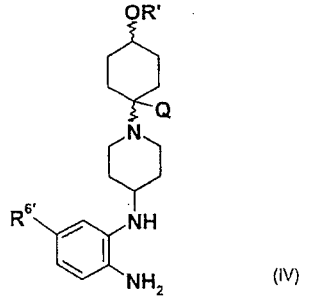
369

compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

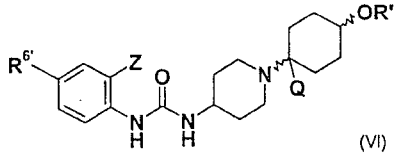
17. Un compuesto de fórmula (II) o una sal o solvato del mismo, o de fórmula (IV) o una sal o solvato del mismo, o de fórmula (VI) o una sal o solvato del mismo, o de fórmula (X) o una sal o solvato del mismo:



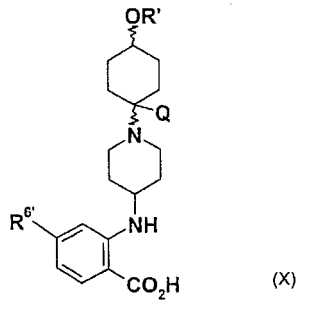
(II)



(IV)



(VI)



(X)

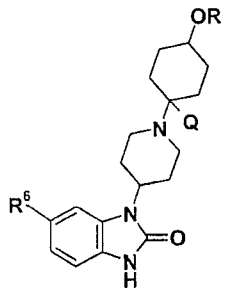
donde en cada fórmula (II), fórmula (IV), fórmula (VI) y fórmula (X), $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo que puede convertirse en R^6, y Z es un grupo saliente.

364

RESUMEN

Compuestos que tienen actividad en el receptor M_1 y sus usos en medicina

Se proporcionan compuestos de fórmula (I), sales y solvatos:



(I)

También se describen usos de los compuestos para terapia, por ejemplo en el tratamiento de trastornos psicóticos y deterioro cognitivo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/052638

365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4184

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)
C07D

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/16186 A (MERCK & CO INC [US]; THOMPSON WAYNE J [US]; RANSOM RICHARD W [US]; MAL) 9 May 1997 (1997-05-09) claims; examples	1-17
Y	WO 96/13262 A (MERCK & CO INC [US]; THOMPSON WAYNE J [US]; SUGRUE MICHAEL F [US]; RAN) 9 May 1996 (1996-05-09) claims; example 72; tables 6,7	1-17
A	WO 03/105781 A (MERCK & CO INC [US]; BANYU PHARMA CO LTD [JP]; OGIDIGBEN MILLER J [US]) 24 December 2003 (2003-12-24) page 12, line 6 - page 16, line 17; claims; examples	1-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 June 2007	04/07/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/052638

366

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 491 212 A1 (LEIFELD GMBH & CO [DE]) 24 June 1992 (1992-06-24) method 1examples 1,2	17
X	WO 2004/054974 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; KAZMIERSKI WIESLAW MIECZYSLAW [US]; AQUI) 1 July 2004 (2004-07-01) page 512 - page 516; examples 743,744	17
E	WO 2007/036711 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BUDZIK BRIAN [US]; COOPER DAVID GWYN [GB]; FORBE) 5 April 2007 (2007-04-05) Description examples: 4, 8, 14, 19, 23, 32, 35, 41, 50, 54	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/052638

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/052638

368

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9716186 A	09-05-1997	AU 7478396 A	22-05-1997
WO 9613262 A	09-05-1996	AU 701127 B2	21-01-1999
		AU 3967495 A	23-05-1996
		CA 2200468 A1	09-05-1996
		EP 0786997 A1	06-08-1997
		JP 2002515008 T	21-05-2002
WO 03105781 A	24-12-2003	AU 2003245565 A1	31-12-2003
		CA 2488845 A1	24-12-2003
		EP 1515722 A2	23-03-2005
		JP 2005532361 T	27-10-2005
EP 0491212 A1	24-06-1992	DE 4040300 A1	02-07-1992
		ES 2052318 T3	01-07-1994
		US 5220817 A	22-06-1993
WO 2004054974 A	01-07-2004	AU 2003300902 A1	09-07-2004
		BR 0317230 A	25-10-2005
		CA 2509711 A1	01-07-2004
		CN 1744899 A	08-03-2006
		EP 1569646 A2	07-09-2005
		JP 2006511554 T	06-04-2006
		KR 20050087832 A	31-08-2005
		MA 27647 A1	01-12-2005
		MX PA05006354 A	26-08-2005
WO 2007036711 A	05-04-2007	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-099632- -00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:53:24 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 368

ercio
JCIA

369

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Sandra Rodriguez
Firma Responsable

Fecha SEP 19 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia