

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 574**

51 Int. Cl.:

C07D 211/16	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)
C07D 211/18	(2006.01)	C07D 471/18	(2006.01)
C07D 211/22	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)
C07D 211/28	(2006.01)	C07D 491/113	(2006.01)
C07D 211/34	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)
C07D 211/42	(2006.01)		
C07D 211/62	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05781323 .0**

96 Fecha de presentación: **31.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1785415**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54

Título: **Derivado de piperidina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

30

Prioridad:
01.09.2004 JP 2004254478

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.07.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.07.2012

73

Titular/es:
**ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-
KU
TOKYO 103-8411, JP y
KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

72

Inventor/es:
**KIKUCHI, Kazumi;
FUJIYASU, Jiro;
WATANABE, Toshihiro;
NAGAKURA, Yukinori;
TOMIYAMA, Hiroshi;
SONEGAWA, Motoharu;
TOKUZAKI, Kazuo y
IWAI, Yoshinori**

74

Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 384 574 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de Piperidina o Sal Farmacéuticamente Aceptable del Mismo

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un derivado de piperidina novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como a una composición medicinal. Más concretamente, la presente invención se refiere a un derivado de piperidina novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo ambos una excelente acción inhibidora del canal de sodio y una excelente acción analgésica, así como a una composición medicinal que contiene el derivado de piperidina anteriormente mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y más particularmente, a una composición farmacéutica que tiene una acción analgésica con efectos secundarios reducidos, especialmente sobre el dolor neuropático que actúa como un inhibidor del canal de sodio.

15 Técnica Anterior

El canal de sodio dependiente del voltaje es una proteína responsable de la iniciación y la propagación de los potenciales de acción en las neuronas. El canal de sodio dependiente del voltaje está compuesto de una subunidad α más grande con cuatro dominios, consistiendo cada uno de seis segmentos transmembrana, como estructura común y dos subunidades β más pequeñas. Una mayor parte de la función del canal la juega la subunidad α . Hasta la fecha, se conocen más de 10 subtipos de subunidades α diferentes (Goldin AL, Annals of the New York Academy of Sciences 868:38-50, 1999). Cada subtipo de canal de sodio dependiente del voltaje muestra distintas distribuciones en los tejidos nerviosos centrales y periféricos. Estos subtipos regulan la excitabilidad neural y juegan un papel importante en la regulación de las funciones fisiológicas en tejidos individuales. También se sugiere que están profundamente asociados con diversos estados patológicos (Goldin AL, Annual Review of Physiology 63:871-894, 2001).

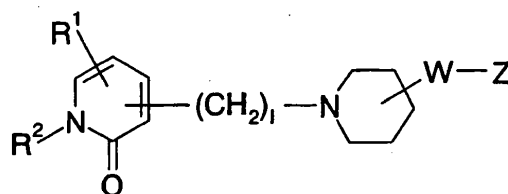
En los últimos años, se ha puesto en evidencia que los canales de sodio dependientes del voltaje están profundamente implicados en la transmisión neural del dolor, y se espera que los inhibidores del canal de sodio sean excelentes agentes terapéuticos para el dolor, especialmente agentes terapéuticos para el dolor neuropático (Tailor CP, Current Pharmaceutical Design 2: 375-388, 1996).

El dolor neuropático significa un dolor que resulta de la disfunción de las neuronas centrales o periféricas y hace referencia a la neuropatía diabética dolorosa, el dolor por cáncer, la neuralgia trigeminal, el dolor del miembro fantasma, la neuralgia postherpética, el dolor ftalámico, etc. El cuadro clínico del dolor neuropático incluye el dolor punzante, el dolor por quemadura, la hiperalgesia, la alodinia, etc. En el ámbito médico, se utilizan fármacos antiinflamatorios no esteroideos, se utilizan analgésicos narcóticos tales como morfina, etc. con el fin de aliviar el dolor. Recientemente, también han llegado a ser usados fármacos antiarrítmicos y anticonvulsivos, que son inhibidores del canal de sodio, con el fin de aliviar el dolor.

El efecto analgésico de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no es completamente satisfactorio y adicionalmente tienen un problema de efectos secundarios (p. ej. trastorno gastrointestinal y trastorno renal). Los analgésicos narcóticos (p. ej. morfina) son muy eficaces principalmente para el dolor nociceptivo pero tienen un problema de importantes efectos secundarios sobre el sistema digestivo, el sistema respiratorio y el sistema nervioso central. Adicionalmente, estos fármacos tienen, en general, un pequeño efecto meritorio sobre el dolor neuropático. Los inhibidores convencionales del canal de sodio, es decir los fármacos antiarrítmicos (p. ej. lidocaína y mexiletina) y los fármacos anticonvulsivos (p. ej. carbamazepina) se han llegado a utilizar también para el alivio del dolor. Sin embargo, estos inhibidores del canal de sodio tienen efectos secundarios fundamentales (p. ej. convulsión y somnolencia) y efectos secundarios periféricos (p. ej. braquicardia) y, por lo tanto, han tenido el problema de que la administración a una dosis suficientemente alta es difícil, dificultando la obtención de un efecto analgésico suficientes.

Como se ha descrito anteriormente, todavía no se ha encontrado un analgésico que sea eficaz para el tratamiento del dolor neurogénico y aún sea seguro. Por lo tanto, se ha deseado un inhibidor del canal de sodio novedoso que sea altamente eficaz particularmente para el dolor neuropático y que tenga pocos efectos secundarios. Un folleto del documento WO 01/53288 (referido más adelante como Literatura de Patente 1) describe un inhibidor del canal de sodio representado mediante la siguiente fórmula general:

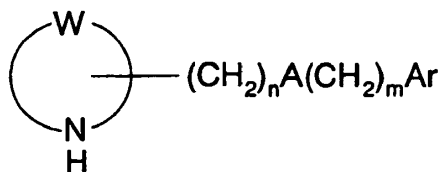
(fórmula 1)



5 [en la fórmula anterior, el símbolo (W) es un grupo alquileo C₁-C₆ que puede estar sustituido, o similares; el símbolo (Z) es un grupo anular hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ que puede estar sustituido, o similares; el símbolo (1) es 0 o un número entero de 1 a 6; los símbolos (R¹) y (R²) son cada uno un átomo de hidrógeno, o similares. Para los
10 detalles de estos símbolos, se hace referencia a la Literatura de Patente 1]. El compuesto descrito en la Literatura de Patente 1 es un compuesto en el que el anillo de piperidina está unido, a través de un grupo alquileo inferior o similares [el símbolo (W)], a un grupo anular hidrocarbonado aromático o similares [el símbolo (Z)] y la posición 1 del anillo de piperidina está unida, a través de un alquileo inferior, a un anillo de 6,7-dihidropiridina. En cambio, el
15 compuesto de la presente invención es diferente del compuesto descrito en la Literatura de Patente 1, en el esqueleto básico ya que la posición 4 del anillo de piperidina está unida, a través de vinileno, a un anillo de benceno mono-sustituido (-R¹) o no sustituido y la posición 1 del anillo de piperidina tiene un grupo acilo [-C(=O)-R⁴].

Un folleto del documento WO 94/13291 (más adelante referido como Literatura de Patente 2) describe un derivado anular heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un grupo estirilo (-CH=CH-anillo de benceno) representado mediante la siguiente fórmula general:

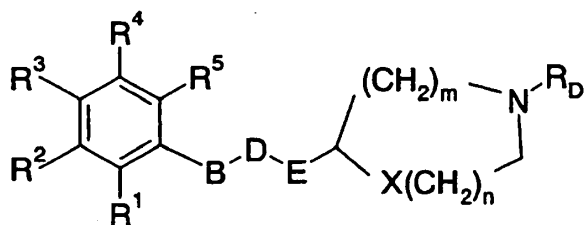
[fórmula 2]



20 [en la fórmula anterior, el símbolo (W) es -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂- o -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; el símbolo (A) es un enlace, -CH=CH-, O, S, NR¹ o similares; el símbolo (R¹) es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o fenilalquilo C₁-C₃; el símbolo (Ar) es arilo o hetero-arilo; el símbolo (n) es un número entero de 0 a 6; y el símbolo (m) es un número
25 entero de 0 a 3]. Por lo demás, para los detalles de estos símbolos, se hace referencia a la Literatura de Patente 2.

Un folleto del documento WO 97/19059 (más adelante referido como Literatura de Patente 3) describe un derivado anular heterocíclico que contiene nitrógeno representado mediante la siguiente fórmula general:

[fórmula 3]



30 [en la fórmula anterior, el símbolo (B) no está presente o es alquileo inferior, cicloalquileo o similares; el símbolo (D) es O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)-, -S(O)₂- o similares; el símbolo (E) es alquileo inferior o similares; el símbolo (X) no está presente o es -O-, -S- o similares; los símbolos (R¹) a (R⁵) son cada uno un átomo de hidrógeno, halógeno o similares; el símbolo (RD) es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o similares; el símbolo (n) es un número entero de 0 a 3; y el símbolo (m) es un número entero de 0 a 2]. Por lo demás, para los detalles de estos
35 símbolos, se hace referencia a la Literatura de Patente 3.

40 En las Literaturas de Patente 2 y 3, sin embargo, no existe ninguna descripción o sugerencia sobre un compuesto tal como el derivado de piperidina de la presente invención, en el que la posición 4 del anillo de piperidina se une, a través de vinileno, a un anillo de benceno mono-sustituido (-R¹) o no sustituido y la posición 1 del anillo de piperidina

tiene un grupo acilo [-C(=O)-R⁴]. Adicionalmente, las aplicaciones de los compuestos de las Literaturas de Patente 2 y 3 son un antagonista del canal de calcio (la Literatura de Patente 2) y un promotor de la liberación de acetilcolina (la Literatura de Patente 3) y, en estas Literaturas de Patente, no se hace ninguna mención o sugerencia sobre una acción inhibitoria del canal de sodio o una acción analgésica.

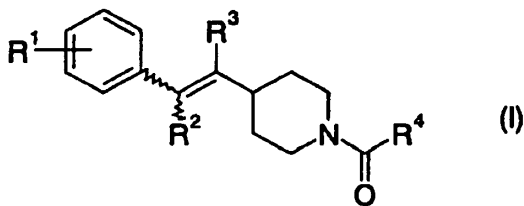
5

Descripción de la Invención

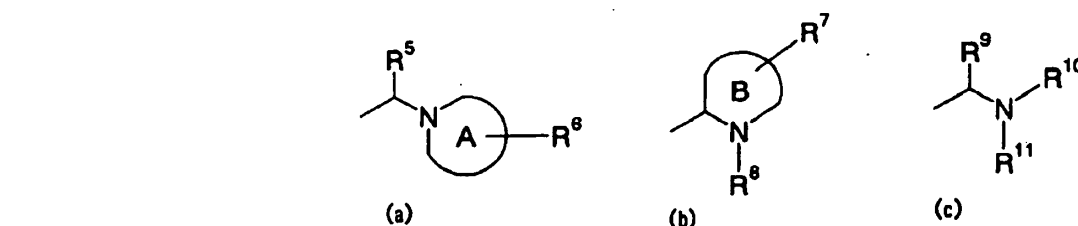
La presente invención tiene como objetivo proporcionar un derivado de piperidina novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tenga una excelente acción inhibitoria del canal de sodio y una excelente acción analgésica, y una composición medicinal que contenga un derivado de piperidina novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; particularmente, un compuesto que inhiba el canal de sodio mostrando un alto efecto analgésico para el dolor neurogénico y que tenga pocos efectos secundarios, y una composición medicinal que contenga el compuesto como ingrediente activo.

Los autores de la presente invención realizaron un estudio sobre derivados anulares heterocíclicos que contienen nitrógeno. Como resultado, se encontró que un derivado de piperidina en el que la posición 4 del anillo de piperidina se une, a través de vinileno, a un anillo de benceno mono-sustituido (-R¹) o no sustituido y la posición 1 del anillo de piperidina tiene un grupo acilo [-C(=O)-R⁴], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra una gran acción de inhibición (actividad) del canal de sodio y muestra adicionalmente una buena acción analgésica para ratones con trastorno nervioso diabético inducido por estreptozotocina como modelo animal en estado mórbido. El descubrimiento ha conducido a la finalización de la presente invención. De acuerdo con la presente invención, se proporcionan un compuesto novedoso y una composición medicinal que contiene el compuesto como ingrediente activo, ambos descritos más abajo.

[1] Un derivado de piperidina representado por Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, -O-alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, -O-arilo, arilo, cicloalquilo, -C(=O)-alquilo C₁-C₆, -COOH, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -C(=O)N-(alquilo C₁-C₆)₂, -OH, -O-C(=O)-alquilo C₁-C₆, NH₂, -NH-alquilo C₁-C₆, -N-(alquilo C₁-C₆)₂, -NH-C(=O)-alquilo C₁-C₆, -CN o NO₂; R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o un átomo de halógeno; y R⁴ es uno de los grupos monovalentes (a), (b) y (c):



donde A y B son cada uno un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno; R⁵ y R⁸ a R¹¹ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que tiene de 1 a 3 hetero-átomos seleccionados entre N, S y O; R⁶ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alquilen(C₁-C₆)-O- que está unido con un átomo de carbono del anillo A para formar un anillo, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, -OH, -alquilen(C₁-C₆)-OH, o -C(=O)-hetero-arilo; y R⁷ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -OH, -alquilen(C₁-C₆)-OH o -C(=O)-hetero-arilo.

[2] Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1], donde R⁴ es el grupo monovalente (a) y el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por A es un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina u oxazepam.

[3] Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1], donde R⁴ es el grupo monovalente (b) y el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por B es un anillo de pirrolidina o piperidina.

[4] Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1], donde R⁴ es el grupo monovalente (c) y R⁹ a R¹¹ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo o un grupo anular heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado que tiene de 1 a 3 hetero-átomos seleccionados entre N, S y O.

[5] Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [4], donde al menos uno de R⁹ a R¹¹ en el grupo (c) es cicloalquilo y el otro o los otros pueden ser cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, alquilo inferior C₁-C₆-O-C₁-C₆, cicloalquilo o un grupo anular heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que tiene 1 a 3 hetero-átomos seleccionados entre N, S y O.

[6] Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1], donde el derivado de piperidina representado por la Fórmula (I) es:

4-(2-{4-[(E)-2-(2-metilfenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina;
 4-(2-{4-[(E)-2-(4-isopropilfenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina;
 4-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina;
 N-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)ciclohexanoamina; o
 N-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-N-metilciclohexanoamina.

[7] Una composición que contiene un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de [1] a [6] y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[8] Una composición de acuerdo con [7] para su uso en el tratamiento del dolor.

Se ha confirmado que el derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención tienen una excelente acción inhibitoria del canal de sodio y una excelente acción analgésica y muestran un gran efecto analgésico particularmente para el dolor neurogénico. Por lo tanto, el presente compuesto es útil como inhibidor del canal de sodio con pocos efectos secundarios.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

El derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención se describen específicamente. La descripción se hace en primer lugar sobre la definición de cada símbolo utilizado en la fórmula general (I) y los grupos monovalentes (a), (b) y (c), así como sobre los ejemplos específicos de cada símbolo.

Los términos alquilo C₁-C₆ o al quileno C₁-C₆ indican, a no ser que se especifique lo contrario, una cadena hidrocarbonada de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En cuanto a alquilo C₁-C₆ se pueden mencionar, por ejemplo, alquilos C₁-C₆ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y similares; y se prefieren metilo, etilo, propilo, butilo y terc-butilo.

En cuanto a alquilenos C₁-C₆, se pueden mencionar, por ejemplo, metileno, etileno, propileno e isopropileno; y se prefieren metileno y etileno. El término "cicloalquilo" indica un grupo anular hidrocarbonado saturado alifático mono- a tri-cíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, y se pueden mencionar por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, bicicloheptilo, biciclooctilo, biciclononilo, biciclodecano, triciclodecano, triciclundecano y triciclododecano, y se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "arilo" indica un grupo hidrocarbonado aromático, mono- a tri-cíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono; y se pueden mencionar, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo, y se prefieren fenilo y naftilo.

El término "hetero-arilo" indica hetero-arilo que tiene de 1 a 3 hetero-átomos seleccionados entre N, S y O, y es preferiblemente piridilo y pirimidilo. El término "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" indica un anillo heteroarílico que contienen nitrógeno mono- o bi-cíclico que tiene de 5 a 10 átomos incluyendo 1 a 3 átomos de nitrógeno, y puede incluir adicionalmente de 1 a 3 átomos de oxígeno o azufre además del átomo o los átomos de nitrógeno. Se pueden mencionar, por ejemplo, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, indolina, isoindolina, benzimidazolina, benzopirazolina, pirrolopiridina, imidazopiridina, quinolina, isoquinolina y quinoxalina. El término "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" también indica un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno mono- o di-cíclico que tiene 3 a 10 átomos incluyendo 1 a 3 átomos de nitrógeno, y se pueden mencionar, por ejemplo, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, hexahidroazepina, quinuclidina, azabicyclooctano (p. ej. azabicyclo[3,2,1]octano), diazabicyclooctano, azabicyclononano y azabicyclodecano. Se pueden incluir, además del átomo o los átomos nitrógeno, de 1 a 3 átomos de oxígeno o

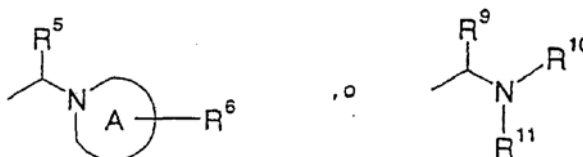
azufre y se pueden mencionar morfolina, oxazepam, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, etc. El "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" es preferiblemente un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina u oxazepam. En cuanto al "grupo anular heterocíclico que contiene nitrógeno", se pueden mencionar los grupos monovalentes de los "anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno" anteriormente mencionados.

En cuanto al "grupo anular heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que tiene 1 a 3 hetero-átomos seleccionados entre N, S y O", se pueden mencionar tetrahidropiranilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo y morfolilo. El grupo incluye parte de los "grupos anulares heterocíclicos que contienen nitrógeno" anteriormente mencionados y es preferiblemente tetrahidropiranilo o morfolinilo.

En cuanto al "átomo de halógeno", se pueden mencionar flúor, cloro, bromo y yodo; y se prefieren flúor y cloro.

En el término que expresa el sustituyente "alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido", la expresión "que puede estar sustituido" indica "que puede estar sustituido con los mismos o diferentes, 1 a 3 sustituyentes". El "alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido", es preferiblemente un grupo metilo sustituido representado por la siguiente fórmula.

[Fórmula 6]



En el compuesto (I) de la presente invención, existen isómeros ópticos (p. ej. compuestos ópticamente activos y diastereómeros) o isómeros geométricos, dependiendo de las clases de sustituyentes. Por lo tanto, el presente compuesto (I) incluye mezclas de estos isómeros ópticos o isómeros geométricos, y compuestos aislados.

Asimismo, el presente compuesto (I) puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base. En cuanto a tal sal, se pueden mencionar, por ejemplo, sales de adición con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o similares; sales de adición con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico o similares; sales con una base inorgánica tal como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio o similares; y sales con una sal orgánica tal como metilamina, etilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, lisina, ornitina o similares. Adicionalmente, el presente compuesto (I) o su sal farmacéuticamente aceptable puede formar, en algunos casos, un hidrato, un solvato (p. ej. un solvato con etanol) o un polimorfismo.

Además, el compuesto (I) de la presente invención incluye todos los compuestos (estos es, profármacos) que se pueden metabolizar y convertir, en el cuerpo humano, en el presente compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En cuanto al grupo capaz de formar un profármaco del presente compuesto (I), se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos descritos en *Prog. Med.* 5: 2157-2161 (1985) y los grupos descritos en "Development of Drugs" (publicado por Hirokawa Shoten en 1990) Vol. 7 (Molecular Design) 163-198. Estos grupos son específicamente aquellos que se pueden convertir en la amina primaria, la amina secundaria, OH, HOC(=O)- o similares de la presente invención, mediante hidrólisis o solvólisis o en condiciones fisiológicas. En cuanto a los profármacos de OH, se pueden mencionar, por ejemplo, alquilo inferior-COO- que puede estar sustituido, aril-C(=O)O- que puede estar sustituido, ROC(=O)-alquileo inferior sustituido o no sustituido-C(=O)O- (R es H- o alquilo inferior. Lo mismo se aplica más adelante), ROC(=O)-alquileo inferior sustituido o no sustituido-C(=O)O-, ROC(=O)-alquileo inferior-O-alquileo inferior-C(=O)O-, ROC(=O)-C(=O)O-, ROS(=O)₂-alquileo inferior sustituido o no sustituido-C(=O)O-, ftalidil-O-, y 5-metil-1,3-dioxolen-2-on-4-il-metiloxi.

Más adelante, se describen los procedimientos de producción representativos del presente compuesto (I), la síntesis de materias primas, y las recetas.

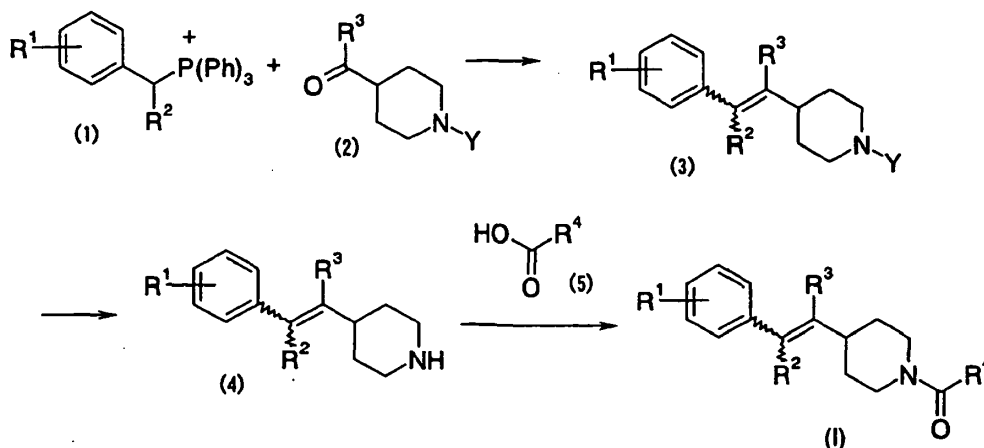
[Procedimientos de producción]

El presente compuesto (I) se puede producir por medio de diversos procedimientos sintéticos utilizando las características basadas en el esqueleto básico o las clases de sustituyentes. En la presente, se describen dos procedimientos de producción (el primer procedimiento de producción y el segundo procedimiento de producción).

(Primer procedimiento de producción)

El primer procedimiento de producción es un procedimiento para producir el presente compuesto (I) de acuerdo con la ruta de reacción mostrada más abajo.

5 [Fórmula 8]



10 En la ruta de reacción anterior, los símbolos (R^1) a (R^4) indican los grupos monovalentes anteriormente mencionados. El símbolo (P) indica un átomo de fósforo; el símbolo (Ph) indica un grupo fenilo; y el símbolo (Y) indica un grupo protector de amino. Lo mismo se aplica más adelante.

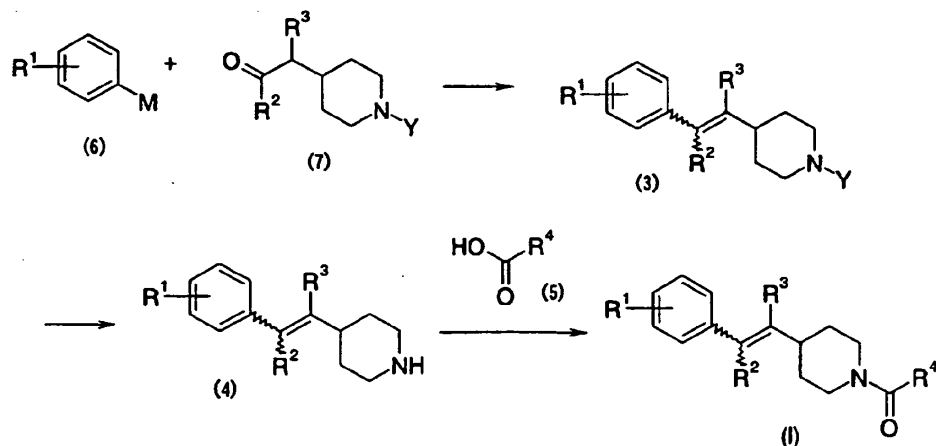
15 De acuerdo con el primer procedimiento de producción, el compuesto (I) de la presente invención se puede obtener fácilmente llevando a cabo, mediante un método habitual, una reacción de Wittig entre una sal de fosfonio (1) y un aldehído o una cetona (2) [Org. React., 14, 270-490 (1965); documento WO 01/53288] para obtener un compuesto (3), eliminando el grupo protector de amino del compuesto (3) para obtener un compuesto (4), y llevando a cabo la amidación entre el compuesto (4) y un ácido carboxílico (5). En cuanto al disolvente para la reacción de Wittig, se puede utilizar un disolvente orgánico que no participe en la reacción, tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, tolueno o similares. En cuanto al base, se puede utilizar hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, etóxido de sodio, diisopropilamidiuro de litio, o similares. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -70°C a la temperatura de reflujo. En cuanto al grupo protector de amino, se pueden mencionar un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, etc. La desprotección (eliminación del grupo protector) se puede llevar a cabo por medio de una desprotección habitual (Protective Groups in Organic Synthesis, segunda ed., JOHN WILEY & SONS, INC). La amidación sucesiva se puede llevar a cabo por medio de un método habitual.

25 **(Segundo procedimiento de producción)**

El segundo procedimiento de producción es un procedimiento para producir el presente compuesto (I) de acuerdo con la ruta de reacción mostrada más abajo.

30

[Fórmula 9]



5 En la ruta de reacción anterior, los símbolos (R^1) a (R^4) indican los grupos monovalentes anteriormente mencionados; el símbolo (M) indica Li, MgCl o similares; y el símbolo (Y) indica un grupo protector de amino. Lo mismo se aplica más adelante.

10 De acuerdo con el segundo procedimiento de producción, el presente compuesto (I) se puede obtener mediante una reacción habitual entre un arilo metálico (p. ej. aril litio o arilo de Grignard) (6) y un compuesto carbonílico (7) [Org. Synth. III, 200 (1955); Org. React., 6, 339-366 (1964); Org. React., 8, 258-304 (1967)]. En cuanto al disolvente de reacción, se pueden utilizar un disolvente orgánico que no participe en la reacción, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, tolueno o similares. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -70°C a la temperatura de reflujo. La eliminación sucesiva de un grupo protector de amino y la amidación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el primer procedimiento de producción.

15 El presente compuesto (I) se puede obtener también mediante reacciones distintas a las reacciones anteriormente mencionadas, por ejemplo, reacción de Peterson [Org. React., 38, 1-223 (1990)] y formación de enlace triple seguido de reducción parcial [J. Am. Chem. Soc., 77, 3378 (1955); J. Am. Chem. Soc., 99, 2805 (1977); Synthesis, 1973, 457; y Tetrahedron 30, 3817 (1974)].

20 [Síntesis de materias primas] Las materias primas para el presente compuesto (I) se pueden producir fácilmente de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos en las publicaciones anteriormente mencionadas [Org. React., 14, 270-490 (1965); documento WO 01/53288; Org. React., 16, 1-438 (1968); Org. Synth., III, 200 (1955); Org. React., 6, 339-366 (1964); Org. React., 8, 258-304 (1967)] y Org. Chem. 43, 4099 (1978).

25 El compuesto (I) de la presente invención producido de este modo es aislado en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal del presente compuesto (I) se puede producir sometiendo el presente compuesto (I) (que es una base libre) a una reacción de formación de sal habitual.

30 Asimismo, el presente compuesto (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aísla y purifica en forma de su hidrato, solvato, o polimorfismo. El aislamiento y la purificación se lleva a cabo aplicando operaciones químicas habituales tales como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización, diversas cromatografías y similares.

35 Se pueden separar diversos isómeros utilizando materias primas seleccionadas apropiadamente, o utilizando las diferencias de las propiedades físicas o químicas entre isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden purificar en isómeros estequiométricamente puros utilizando materias primas seleccionadas apropiadamente o mediante resolución racémica de compuestos racémicos (por ejemplo, los compuestos racémicos se convierten en sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo corriente, seguido de resolución óptica).

[Recetas]

40 Al presente compuesto (I) se le pueden aplicar diversas recetas utilizadas generalmente. Las recetas representativas aplicables al presente compuesto (I) se describen más abajo.

45 La composición medicinal de la presente invención que contiene al menos una clase del presente compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención puede contener un vehículo

farmacéuticamente aceptable. Utilizando un vehículo, una carga y otros aditivos, todos empleados comúnmente en preparaciones farmacéuticas, la presente composición medicinal se prepara en forma de comprimidos, polvo, píldoras muy pequeñas, gránulos, cápsulas, píldoras, soluciones, inyectables, supositorios, pomadas, "paps" o similares, y se administra oralmente (incluye administración sublingual) o parenteralmente.

La dosis clínica del presente compuesto (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a seres humanos se determina apropiadamente en cada caso individual considerando los síntomas, el peso, la edad y el sexo un paciente individual, la ruta de administración, etc.; sin embargo, la administración se lleva a cabo por lo común oralmente en una cantidad total de 1 mg a 1.000 mg, preferiblemente de 10 mg a 200 mg en una a varias veces por adulto por día, o intravenosamente en una cantidad de 1 mg a 500 mg en una a varias veces por adulto por día, o intravenosamente administrada en un modo de liberación sostenida durante un período de 1 hora a 24 horas por día. Puesto que la dosis difiere dependiendo de diversas condiciones como se ha descrito con anterioridad, puede ser suficiente una cantidad más pequeña que la dosis anterior.

En cuanto a la composición sólida de la presente invención para su administración oral, se utilizan comprimidos, polvo, gránulos, etc. En tal composición sólida, se mezclan una o más sustancias activas con al menos una clase de diluyente inactivo tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, metasilicato aluminato de magnesio o similares. La composición puede contener, de acuerdo con el método convencional, aditivos distintos de diluyentes inactivos, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como almidón, o sal de calcio de glicolato de celulosa, un estabilizador tal como lactosa, y un solubilizante tal como ácido glutámico o ácido aspártico. Los comprimidos o las píldoras pueden estar revestidas con azúcar o revestidas con una película gástrica o entérica soluble, utilizando sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y similares.

La composición líquida para la administración oral contiene un emulsionante, un disolvente, un agente suspensor, un jarabe, un elixir, etc., todos los cuales son farmacéuticamente aceptables, y contiene adicionalmente un diluyente inactivo utilizado comúnmente, tal como agua purificada, etanol o similares. Esta composición puede contener, además de diluyentes inertes, un agente auxiliar tal como un solubilizante, un agente humectante o agente suspensor, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente aromático, un conservante, etc.

El inyectables para su administración parenteral contiene un solubilizante, un agente suspensor o un emulsionante, todos los cuales son estériles y acuosos o no acuosos. El solubilizante acuoso o el agente suspensor incluye, por ejemplo, agua destilada para inyectables y solución salina fisiológica. El solubilizante no acuoso o el agente suspensor incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, un alcohol tal como etanol y Polysorbate 80 (nombre de fábrica). Tal composición puede contener adicionalmente aditivos tales como un agente isotónico, un conservante, un agente humectante, un agente dispersante, un estabilizador tal como lactosa, un agente coadyuvante para la solubilización y la disolución y similares. La composición se esteriliza, por ejemplo, por medio de filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o combinándola con agentes esterilizantes o irradiación. Alternativamente, también se puede preparar en una composición sólida aséptica y la composición aséptica resultante se proporciona para su uso después de su disolución en agua aséptica o en un disolvente aséptico para inyectables, antes de su uso. El presente compuesto (I) se puede utilizar combinado con un agente terapéutico para las enfermedades descritas anteriormente o con otros fármacos útiles para el dolor por medio de un mecanismo distinto del bloqueo del canal de sodio. Un fármaco útil para el dolor, que es utilizable combinado, incluye analgésicos narcóticos, analgésicos antipiréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, etc.

Ejemplos

La presente invención se describe con más detalle más abajo por medio de Ejemplos [Ejemplos de Producción del presente compuesto (I)]. Sin embargo, la presente invención no está restringida de ningún modo a estos Ejemplos. En primer lugar, se describen los ejemplos de producción de las materias primas utilizadas en los siguientes Ejemplos como Ejemplos de Referencia.

(Ejemplo de Referencia 1)

A 15,0 ml de una suspensión en N,N-dimetilformamida que contenía 2,38 g de cloruro de (2-clorobencil)(trifenil)fosfonio se le añadieron 0,63 g de terc-butóxido de potasio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la suspensión de color naranja resultante se le añadieron 1,00 g de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, y el resultante se agitó durante 15 minutos para su reacción. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 1,45 g de 4-[2-(2-clorofenil)vinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro.

(Ejemplos de Referencia 2 a 32)

Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 3 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

5

(Ejemplo de Referencia 33)

A 1,45 g de 4-[2-(2-clorofenil)vinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se le añadieron 2,10 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se agitó a 150°C durante 5 horas para su reacción. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron 10,0 ml de agua. La mezcla se ajustó a aprox. pH 11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,97 g de 4-[(E)-2-(2-clorofenil)vinil]piperidina en forma de un aceite de color amarillo.

10

(Ejemplos de Referencia 34 a 40)

Los compuestos mostrados en la Tabla 3 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33.

(Ejemplo de Referencia 41)

20

Se añadieron 5,0 ml de una solución en cloroformo que contenía 0,55 g de 4-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]piperidina y 0,5 ml de trietilamina a 5,0 ml de una solución en cloroformo que contenía 0,2 ml de cloruro de cloroacetilo, y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos para su reacción. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla disolvente ácido clorhídrico al 10%. La capa orgánica se separó, y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 0,42 g de 1-(cloroacetil)-4-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]piperidina en forma de un aceite de color amarillo.

25

(Ejemplos de Referencia 42 a 45)

Los compuestos mostrados en las Tablas 3 y 4 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 41.

(Ejemplo 1)

35

A 10,0 ml de una solución en N,N-dimetilformamida que contenía 0,45 g de 4-[(E)-2-(2-clorofenil)vinil]piperidina se les añadieron 0,37 g de mono-hidrocloruro de ácido morfolin-4-il-acético, 0,39 g de mono-hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 0,27 g de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 0,28 ml de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días para su reacción. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y a continuación se se c ó s o b r e sulfato de s o d i o a n h i d r o . Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener 0,56 g de 4-(2-{4-[(E)-2-(2-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina en forma de cristales de color amarillo pálido. Estos cristales se elaboraron en una solución de 3,0 ml de etanol y 1,0 ml de tetrahidrofurano. A esto se le añadieron 2,0 ml de una solución etanólica que contenía 0,14 g de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol para obtener 0,52 g de oxalato de 4-(2-{4-[(E)-2-(2-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina en f o r m a d e c r i s t a l e s p o l v o r o s o s i n c o l o r o s .

45

50

(Ejemplos 2 a 54)

Los compuestos mostrados en las Tablas 5 a 13 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

(Ejemplo 55)

55

A 10,0 ml de una solución en N,N-dimetilformamida que co n t e n í a 0,80 g de 1-(cloroacetil)-4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidina se les añadieron 0,41 g de piperidin-3-ol y 0,74 g de carbonato de potasio, y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas para su reacción. La mezcla de reacción resultante se vertió en una mezcla disolvente solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-etanol) para obtener 0,92 g de 1-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)piperidin-3-ol en f o r m a d e u n a c e i t e i n c o l o r o . Este a c e i t e s e d i s o l v i ó e n 5,0 ml de etanol. A e s t o s e l e

60

añadieron 5,0 ml de una solución etanólica de que contenía 0,23 g de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol-acetato de etilo para obtener 0,96 g de oxalato de 1-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)piperidin-3-ol en forma de cristales polvorosos incoloros.

5 (Ejemplos 56 a 65)

Los compuestos mostrados en las Tablas 13 a 15 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 55.

10 (Ejemplo Comparativo 66)

15 A 20,0 ml de una solución en N,N-dimetilformamida que contenía 2,00 g de 1-(cloroacetil)-4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidina se le añadieron 1,86 g de ftalimiduro de potasio, y el resultante se agitó a 50°C durante 3 horas para su reacción. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetona) para obtener 2,46 g de 2-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona en forma de cristales polvorosos incoloros.

20 (Ejemplo 67)

25 A 50,0 ml de una suspensión metanólica que contenía 2,46 g de 2-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona se les añadieron 0,65 ml de monohidrato de hidrazina, y el resultante se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 100,0 ml de una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,80 g de 2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetanoamina en forma de un aceite incoloro.

30 (Ejemplo 68)

35 A 5,0 ml de una solución etanólica que contenía 0,71 g de 4-(2-{4-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se les añadieron 10,0 ml de una solución de ácido clorhídrico-etanol al 35%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para su reacción. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con 5,0 ml de etanol tres veces. El residuo resultante se recrystalizó en etanol para obtener 0,46 g de di-hidrocloruro de 1-(2-{4-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)piperazina en forma de cristales incoloros.

40 (Ejemplos 69 a 74)

Los compuestos mostrados en las Tablas 15 a 16 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 68.

(Ejemplo 75)

45 A 10,0 ml de una suspensión en N,N-dimetilformamida que contenía 0,70 g de di-hidrocloruro de 1-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)piperazina se les añadieron 0,46 ml de trietilamina y 0,56 g de monohidrocloruro de cloruro de nicotínico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para su reacción. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 0,73 g de 1-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-4-(piridin-3-ilcarbonil)piperazina en forma de un aceite de color amarillo claro. A 3,0 ml de una solución etanólica que la contenía se le añadieron 2,0 ml de una solución etanólica que contenía 0,15 g de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol para obtener 0,66 g de oxalato de 1-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-4-(piridin-3-ilcarbonil)piperazina en forma de cristales polvorosos de color blanco opaco.

(Ejemplo 76)

60 A 20,0 ml de una solución en cloruro de metileno que contenía 1,80 g de 2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetanoamina se le añadieron 0,67 ml de ciclohexanona y 0,35 ml de ácido acético para obtener una solución con un pH de alrededor de 5. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A estos se le añadieron 1,37 g de triacetoxiborohidruro de sodio, y el resultante se agitó durante 10 minutos para su reacción. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, y se extrajo con cloroformo. La

capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se se c ó s obre sulfato d e s o d i o a n h i d r o . D e s p u é s d e l a filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-etanol) para obtener 1,73 g de N-2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)ciclohexanoamina en forma de cristales de color pardo claro. Se preparó una solución etanólica de 10,0 ml disolviendo 0,88 g del compuesto. A la solución se le añadieron 5,0 ml de una solución etanólica que contenía 0,22 g de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol-acetato de etilo para obtener 1,0 g de oxalato de N-2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)ciclohexanoamina en forma de cristales polvorosos incoloros.

10 **(Ejemplo 77)**

Los compuestos mostrados en la Tabla 17 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 76.

15 **(Ejemplo 78)**

A 10,0 ml de una solución en acetonitrilo que co n t e n í a 0,81 g de N-2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)ciclohexanoamina se le añadieron 1,0 ml de una solución en formaldehído al 37%, a temperatura ambiente, y el resultante se agitó durante 5 minutos. A esto se le añadieron 0,15 ml de ácido acético, y se agitó durante 10 minutos para su reacción. Se añadieron 0,85 g de triacetoxiborohidruo de sodio, el resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina (n-hexano-acetato de etilo) para obtener 0,69 g de N-2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-N-metilciclohexanoamina en forma de un aceite incoloro. Después de preparar 5,0 ml de una solución etanólica de la misma, se añadieron a est o 5,0 ml de una solución etanólica que contenía 0,16 g de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol-acetato de etilo para obtener 0,72 g de oxalato d e N-2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-N-metilciclohexanoamina en forma de cristales polvorosos incoloros.

30 **(Ejemplo 79)**

Los compuestos mostrados en la Tabla 17 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 78.

35 **(Ejemplo 80)**

Se añadieron 6 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio a 30 ml de una solución metanólica que contenía 2,85 g de 3-{(E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil}benzoato de metilo. La m e z c l a se s o m e t i ó a reflujo calentando durante 1 hora, se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico al 10% para su neutralización. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo y el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto seco se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Después de suspender los cristales resultantes en acetato de etilo, la suspensión resultante se filtró para recoger 1,91 g de ácido 3-{(E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil}benzoico.

45 **(Ejemplos 81 a 82)**

Los compuestos mostrados en la Tabla 17 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 80.

50 **(Ejemplo 83)**

A 8 ml de una suspensión en acetonitrilo que contenía 589 mg de monohidrocloruro de ácido 4-{(E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil}benzoico se le añadieron 943 mg de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 556 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 1,5 ml de una solución acuosa al 50% de dimetilamina. La m e z c l a se s o m e t i ó a r eflujo calentando durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se l e a ñ a d i ó u n a s o l u c i ó n acuosa s a t u r a d a de h i d r o g e n o c a r b o n a t o d e s o d i o , y e l r e s u l t a n t e se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto seco se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 315 mg de N,N-dimetil-4-{(E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil}benzamida en forma de un aceite de color amarillo claro. Después de preparar 8 ml de una solución en acetato de etilo de la misma, se añadieron a esto 4 ml de una solución etanólica que contenía 74 mg de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol-acetato de etilo para obtener 290 mg de oxalato de N,N-dimetil-4-{(E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil}benzamida.

(Ejemplos 84 a 88)

Los compuestos mostrados en la Tabla 18 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 83.

5 (Ejemplo 89)

Se añadieron 6,5 ml de una solución 1,2 M de metil litio-éter dietílico, a -78°C, a 20 ml de una solución en tetrahidrofurano que contenía 824 mg de 4-((E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil]benzoato de metilo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A esto se le añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el resultante se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto seco se destiló a presión reducida para eliminar the disolvente. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener 283 mg de 2-4-((E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil]fenil)propan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo claro. Después de preparar una solución en 5 ml de acetato de etilo del mismo, se añadió a esto 1 ml de una solución etanólica de 68 mg de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol para obtener 219 mg de oxalato de 2-4-((E)-2-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil]fenil)propan-2-ol.

20 (Ejemplo 90)

A 20 ml de una solución metanólica que contenía 667 mg de 4-(2-{4-[(E)-2-(4-nitrofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina se le añadieron 5 ml de agua, 0,5 g de amonio cloruro y 0,5 g de un polvo de cinc. La mezcla se sometió a reflujo calentando durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto seco se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener 600 mg de 4-((E)-2-[1-morfolin-4-ilacetil]piperidin-4-il]vinil]anilina en forma de un aceite de color amarillo claro. Se elaboraron 250 mg del compuesto en una solución de 2 ml de acetato de etilo y 1 ml de etanol disolviéndola. A la solución resultante se le añadió 1 ml de una solución etanólica que contenía 68 mg de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol para obtener 231 mg de oxalato de 4-((E)-2-[1-morfolin-4-ilacetil]piperidin-4-il]vinil]anilina.

(Ejemplo 91)

Se añadieron 0,5 ml de anhídrido acético a 5 ml de una solución en piridina que contenía 500 mg de 9-((E)-2-[1-morfolin-4-ilacetil]piperidin-4-il]vinil]anilina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas para su reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto seco se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió acetato de etilo, y el resultante se agitó. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración para obtener 520 mg de N-4-((E)-2-[1-(2-morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil]fenil)acetamida en forma de cristales polvorosos de color amarillo claro. Después se le añadieron a esto una solución de 3 ml de acetato de etilo y 3 ml de etanol que contenía 450 mg del compuesto, 1 ml de una solución etanólica que contenía 110 mg de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron en etanol para obtener 470 mg de oxalato de N-4-((E)-2-[1-(2-morfolin-4-ilacetil)piperidin-4-il]vinil]fenil)acetamida.

Las fórmulas estructurales químicas y las propiedades físicas y químicas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia, el Ejemplo Comparativo y los Ejemplos anteriores se muestran en las Tablas 1 a 19. Además de los compuestos descritos en los Ejemplos, los compuestos proporcionados en la Tabla 20 se pueden obtener mediante los procedimientos descritos anteriormente, los procedimientos descritos en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos, los procedimientos conocidos por los expertos normales en la técnica y sus modificaciones, sin requerir ningún experimento especial.

Los símbolos de las Tablas indican lo siguiente.
 55 Rf: Ejemplo de Referencia No., EJ: Núm. de Ejemplo, EjC.: Núm. de Ejemplo Comparativo. Me: grupo metilo, EM: Espectro de masas (a no ser que se especifique lo contrario, BAR o IEP) m/z. RMN: espectro de resonancia magnética nuclear (a no ser que se especifique lo contrario, 400 MHz, RMN H¹, DMSO-d₆, patrón interno TMS) δ (ppm)

60

Tabla 1

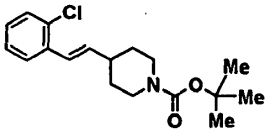
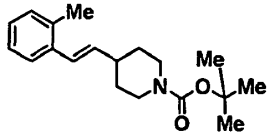
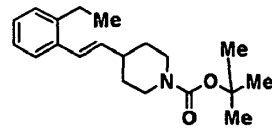
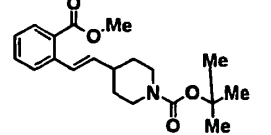
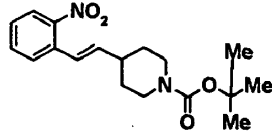
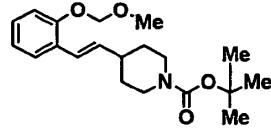
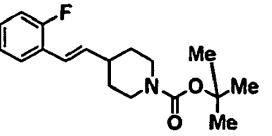
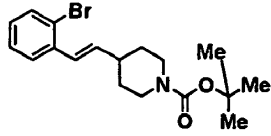
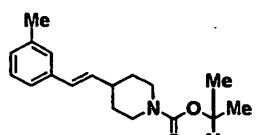
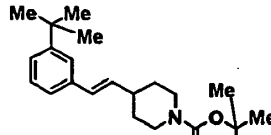
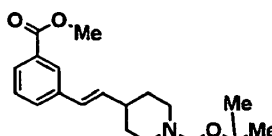
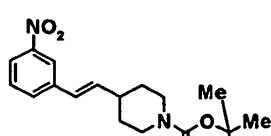
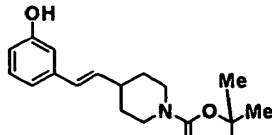
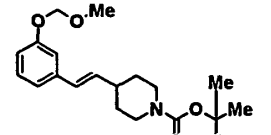
Rf.	ESTRUCTURA	DATOS	Rf.	ESTRUCTURA	DATOS
1		EM: 321 (IE)	2		EM: 301 (IE)
3		EM: 315 (IE)	4		EM: 345 (IE)
5		EM: 332 (IE)	6		EM: 347 (IE)
7		EM: 305 (IE)	8		EM: 365 (IE)
9		EM: 301 (IE)	10		EM: 343 (IE)
11		EM: 345 (IE)	12		EM: 332 (IE)
13		EM: 303 (IE)	14		EM: 347 (IE)

Tabla 2

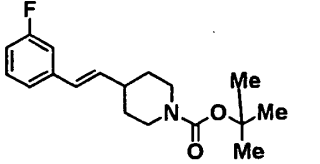
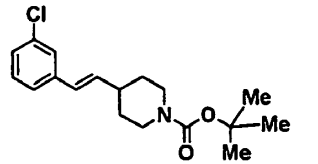
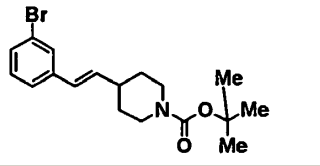
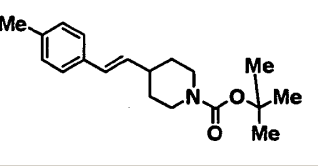
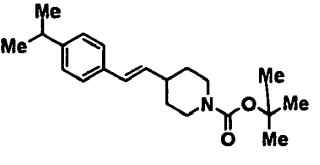
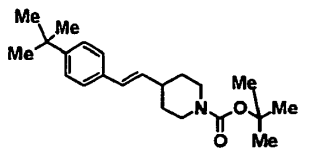
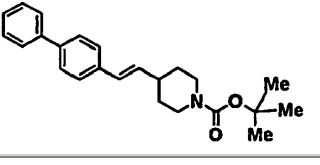
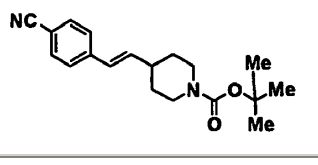
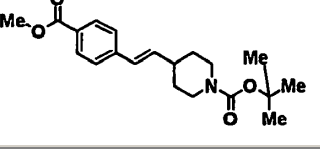
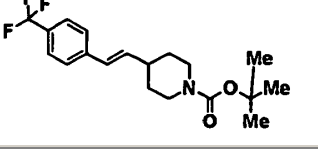
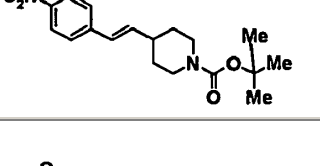
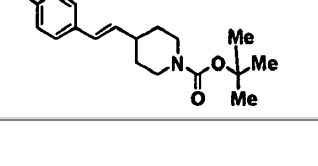
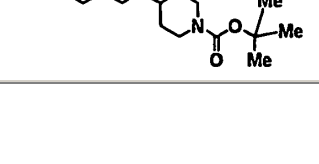
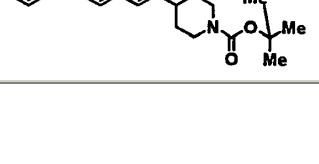
Rf.	ESTRUCTURA	DATOS	Rf.	ESTRUCTURA	DATOS
15		EM: 305 (IE)	16		EM: 321 (IE)
17		EM: 365 (IE)	18		EM: 301 (IE)
19		EM: 329 (IE)	20		EM: 343 (IE)
21		EM: 363 (IE)	22		EM: 312 (IE)
23		EM: 345 (IE)	24		EM: 355 (IE)
25		EM: 332 (IE)	26		EM: 303 (IE)
27		EM: 317 (IE)	28		EM: 379 (IE)

Tabla 3

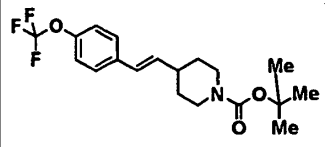
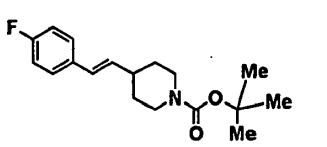
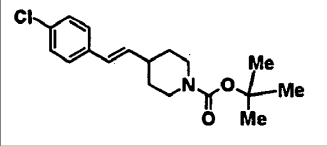
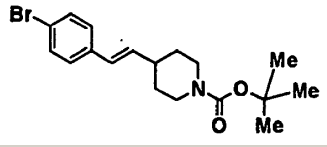
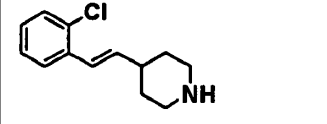
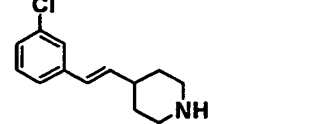
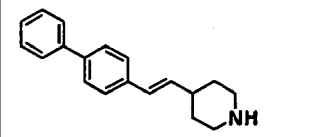
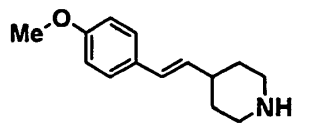
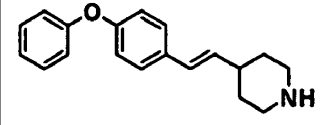
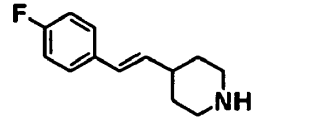
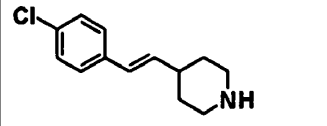
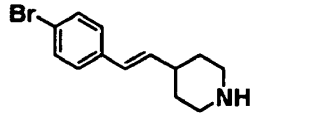
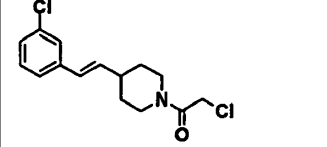
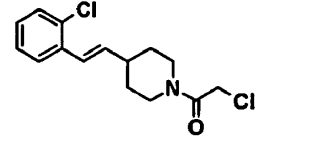
Rf.	ESTRUCTURA	DATOS	Rf.	ESTRUCTURA	DATOS
29		EM: 371 (IE)	30		EM: 305 (IE)
31		EM: 321 (IE)	32		EM: 365 (IE)
33		EM: 222	34		EM:222
35		EM:264	36		EM:218
37		EM: 280	38		EM:206
39		EM:222	40		EM: 265 (IE)
41		EM: 297 (IE)	42		EM: 297 (IE)

Tabla 4

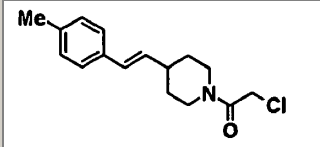
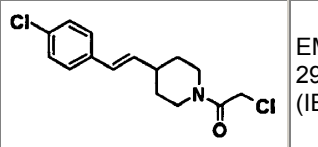
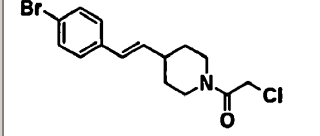
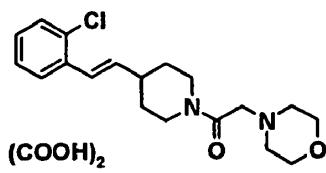
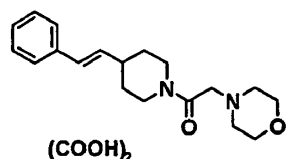
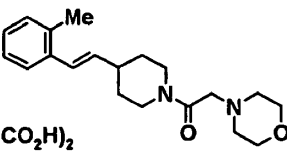
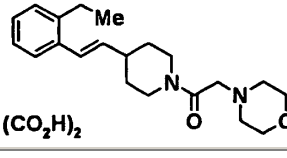
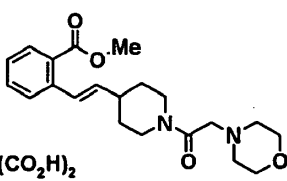
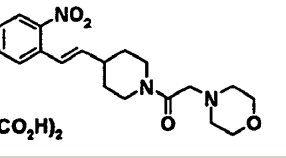
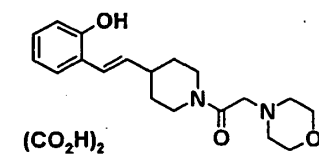
Rf.	ESTRUCTURA	DATOS	Rf.	ESTRUCTURA	DATOS
43		EM: 278	44		EM: 297 (IE)
45		EM: 343 (IE)			

Tabla 5

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
1	 <chem>Clc1ccccc1/C=C/C2CCN(C2)C(=O)CN3CCOCC3C(=O)O</chem> $(\text{COOH})_2$	RMN: 1,21 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,81 (2H, m), 2,50 (1H, m), 2,65-2,80 (5H, m), 3,45-3,80 (7H, m), 3,90 (1H, m), 4,37 (1H, m), 6,34 (1H, dd), 6,69 (1H, d), 7,20-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,66 (1H, d) EM: 349
2	 <chem>c1ccccc1/C=C/C2CCN(C2)C(=O)CN3CCOCC3C(=O)O</chem> $(\text{COOH})_2$	EM: 315
3	 <chem>Cc1ccccc1/C=C/C2CCN(C2)C(=O)CN3CCOCC3C(=O)O</chem> $(\text{CO}_2\text{H})_2$	RMN: 1,24 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,81 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,47 (1H, m), 2,71 (1H, t), 2,80 (4H, m), 3,10 (1H, t), 3,51-3,80 (6H, m), 3,89 (1H, d), 4,37 (1H, d), 6,11 (1H, dd), 6,59 (1H, d), 7,12 (3H, m), 7,42 (1H, m) EM: 329
4	 <chem>Cc1cccc(c1)/C=C/C2CCN(C2)C(=O)CN3CCOCC3C(=O)O</chem> $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 343
5	 <chem>COC(=O)c1ccccc1/C=C/C2CCN(C2)C(=O)CN3CCOCC3C(=O)O</chem> $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 373
6	 <chem>[O-][N+](=O)c1cccc(c1)/C=C/C2CCN(C2)C(=O)CN3CCOCC3C(=O)O</chem> $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 360

5

Tabla 6

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
7	 <chem>Oc1cccc(c1)/C=C/C2CCN(C2)C(=O)CN3CCOCC3C(=O)O</chem> $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 331

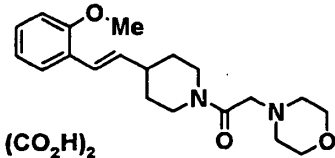
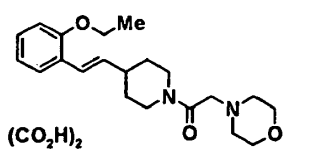
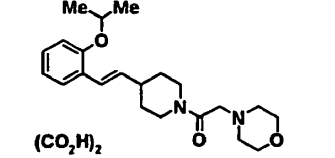
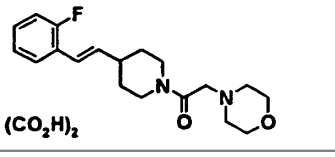
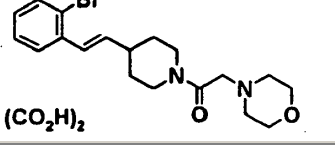
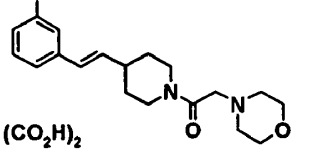
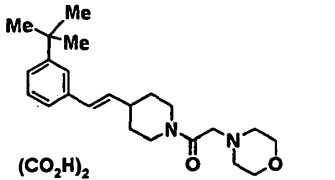
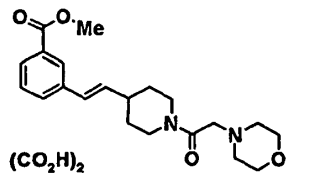
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
8	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 345
9	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 359
10	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 373
11	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 333
12	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 395
13	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 329

Tabla 7

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
14	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 371
15	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 373

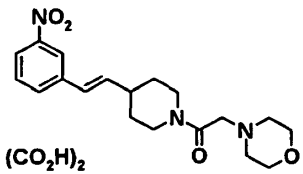
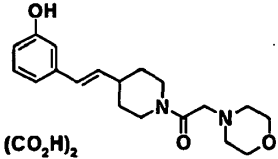
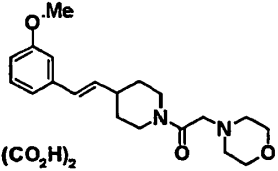
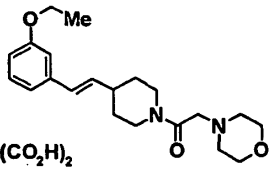
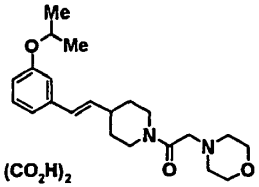
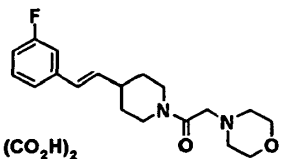
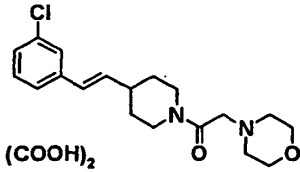
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
16	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 360
17	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 331
18	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 345
19	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 359

Tabla 8

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
20	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 373
21	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 333
22	 $(\text{COOH})_2$	RMN: 1,24 (1H, m), 1,37 (1H, m), 1,78 (2H, m), 2,42 (1H, m), 2,60-2,80 (5H, m), 3,08 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,60-3,75 (5H, m), 3,90 (1H, m), 4,35 (1H, m), 6,38 (2H, m), 7,23 (3H, m), 7,48 (1H, s) EM: 349

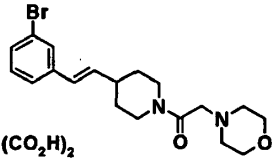
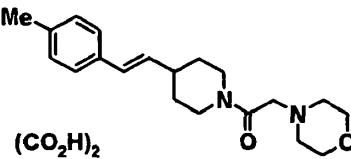
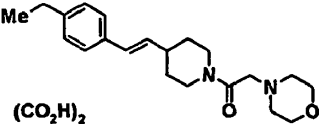
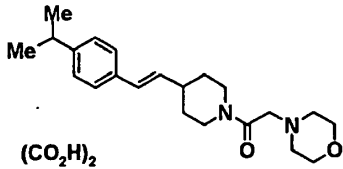
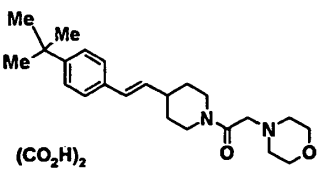
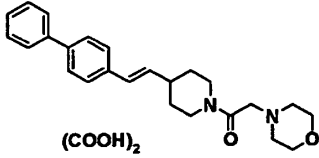
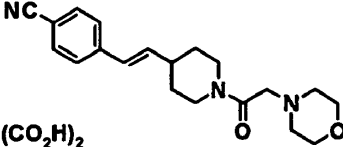
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
23	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 395
24	 <p>(CO₂H)₂</p>	RMN: 1,21 (1H, m), 1,37 (1H, m), 1,87 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,41 (1H, m), 2,70 (1H, t), 2,85 (4H, m), 3,09 (1H, t), 3,68-3,87 (7H, m), 4,34 (1H, d), 6,18 (1H, dd), 6,34 (1H, d), 7,11 (2H, d), 7,28 (2H, d) EM: 329
25	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 343

Tabla 9

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
26	 <p>(CO₂H)₂</p>	RMN: 1,18 (6H, t), 1,17-1,39 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,67-2,88 (6H, m), 3,08 (1H, t), 3,60-3,70 (6H, m), 3,87 (1H, d), 4,34 (1H, d), 6,18 (1H, dd), 6,35 (1H, d), 7,16 (2H, d), 7,29 (2H, d) EM: 357
27	 <p>(CO₂H)₂</p>	RMN: 1,26 (9H, s), 1,26-1,39 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,42 (1H, m), 2,70 (1H, t), 2,79 (4H, m), 3,08 (1H, t), 3,64-3,89 (7H, m), 4,34 (1H, d), 6,18 (1H, dd), 6,35 (1H, d), 7,31 (4H, s) EM: 371
28	 <p>(COOH)₂</p>	EM: 391
29	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 340

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
30	<p>(CO₂H)₂</p>	EM: 373
31	<p>(CO₂H)₂</p>	EM: 383

Tabla 10

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
32	<p>(CO₂H)₂</p>	EM: 360
33	<p>(CO₂H)₂</p>	EM: 331
34	<p>(COOH)₂</p>	EM: 345
35	<p>(CO₂H)₂</p>	EM: 359
36	<p>(CO₂H)₂</p>	EM: 373

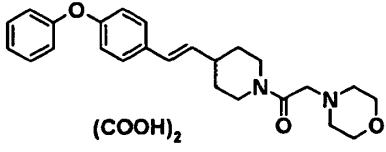
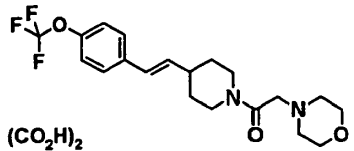
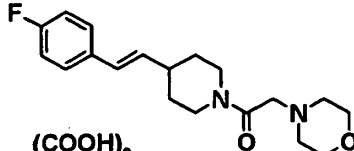
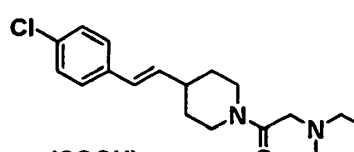
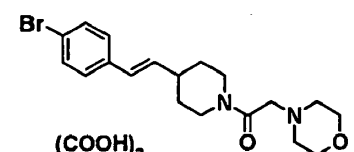
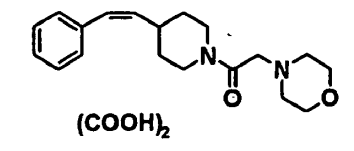
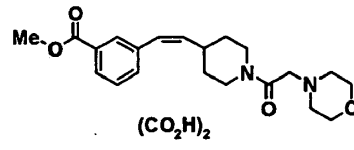
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
37	 <p>(COOH)₂</p>	RMN: 1,20-1,26 (1H, m), 1,34-1,42 (1H, m), 1,78 (2H, m), 2,42 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,75 (4H, m), 3,08 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,68-3,73 (5H, m), 3,89 (1H, m), 3,36 (1H, m), 6,19 (1H, dd), 6,40 (1H, d), 6,95 (2H, d), 6,99 (2H, dd), 7,13 (1H, t), 7,36-7,43 (4H, m) EM: 409

Tabla 11

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
38	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 399
39	 <p>(COOH)₂</p>	EM: 333
40	 <p>(COOH)₂</p>	RMN: 1,16-1,26 (1H, m), 1,33-1,42 (1H, m), 1,78 (2H, m), 2,42 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,79 (4H, m), 8,05 (1H, m), 3,58-3,69 (6H, m), 3,89 (1H, m), 4,36 (1H, m), 6,30 (1H, dd), 6,41 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,43 (2H, d) EM: 349
41	 <p>(COOH)₂</p>	EM: 395
42	 <p>(COOH)₂</p>	EM: 315
43	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 373

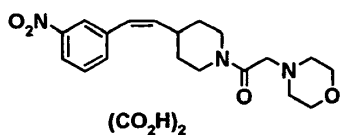
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
44	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 360

Tabla 12

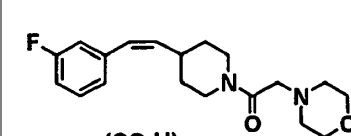
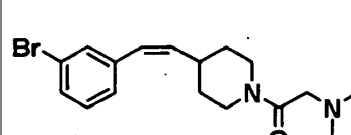
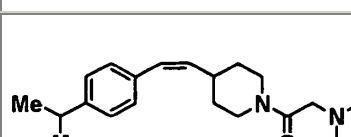
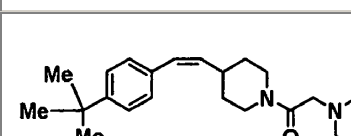
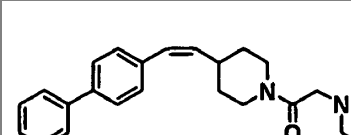
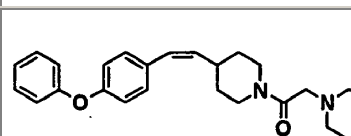
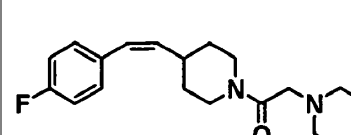
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
45	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 333
46	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 395
47	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 357
48	 $(\text{CO}_2\text{H})_2$	EM: 371
49	 $(\text{COOH})_2$	EM: 391
50	 $(\text{COOH})_2$	EM: 409
51	 $(\text{COOH})_2$	EM: 333

Tabla 13

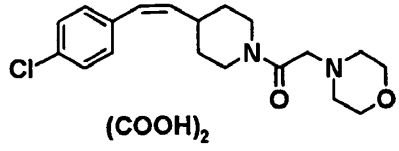
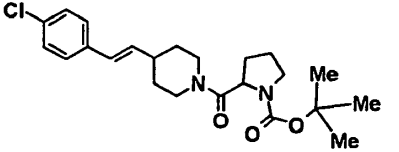
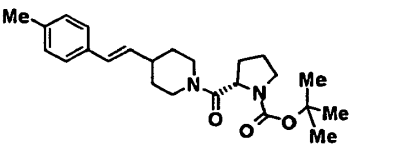
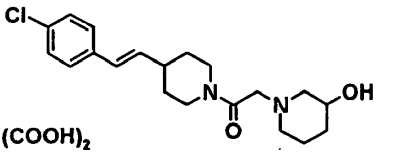
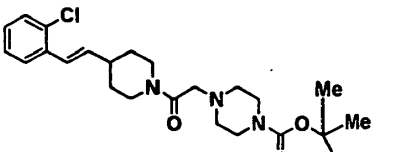
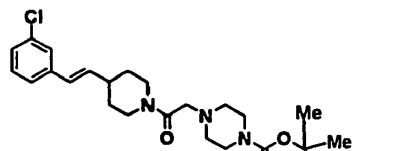
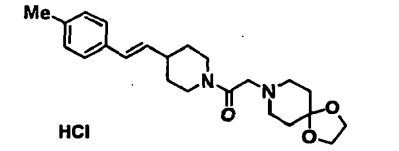
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
52	 (COOH) ₂	EM: 349
53		EM: 418 (IE)
54		EM: 399
55	 (COOH) ₂	RMN: 1,20-1,45 (3H, m), 1,64 (1H, m), 1,80 (4H, m), 2,45 (1H, m), 2,74 (2H, m), 3,09 (3H, m), 3,70-4,10 (4H, m), 4,36 (1H, m), 6,30 (1H, dd), 6,41 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,43 (2H, d) EM: 363
56		EM: 447 (IE)
57		

Tabla 14

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
58	 HCl	EM: 385

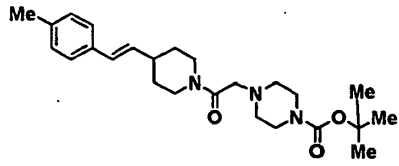
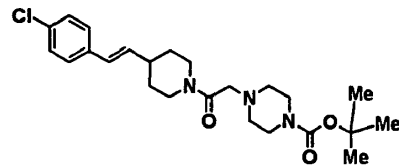
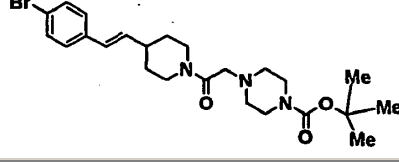
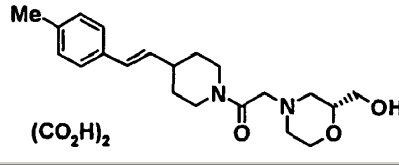
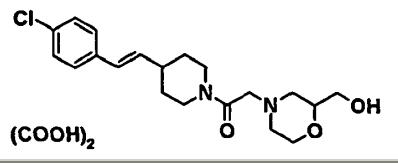
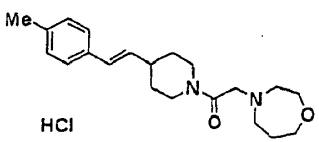
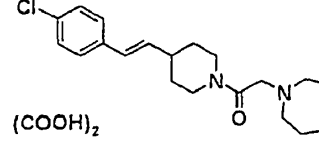
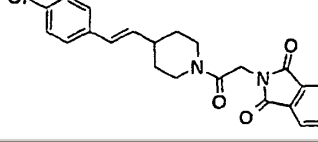
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
59		EM: 428
60		EM: 447 (IE)
61		EM: 493 (IE)
62	 (CO ₂ H) ₂	EM: 359
63	 (COOH) ₂	EM: 379

Tabla 15

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
64	 HCl	EM: 343
65	 (COOH) ₂	EM: 363
[Ej.C.] 66		EM: 408 (IE)

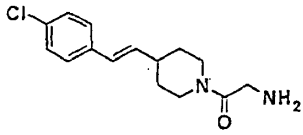
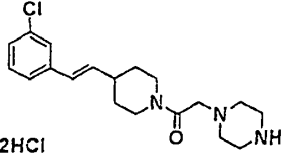
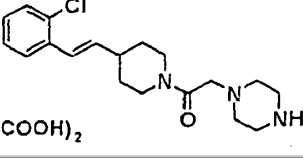
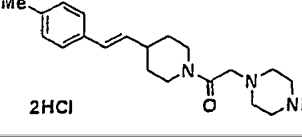
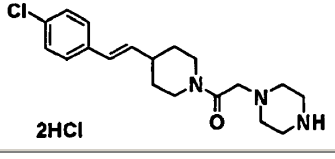
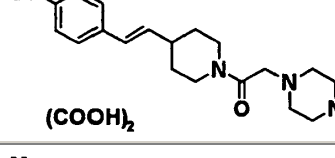
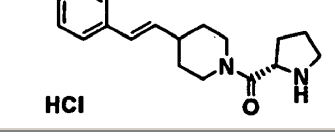
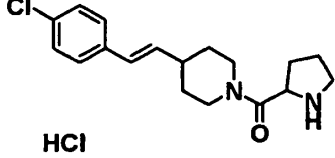
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
67		EM: 278 (IE)
68	 2HCl	RMN: 1,26 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,80 (2H, m), 2,46 (1H, m), 2,78 (1H, m), 3,11 (1H, m), 3,15-4,00 (10H, m), 4,35 (2H, m), 6,40 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,35 (2H, m), 7,49 (1H, s), 9,60-10,00 (1H, m) EM: 348
69	 (COOH) ₂	EM: 348
70	 2HCl	EM: 328

Tabla 16

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
71	 2HCl	EM: 348
72	 (COOH) ₂	EM: 394
73	 HCl	EM: 299
74	 HCl	RMN: 1,20-1,50 (2H, m), 1,70-2,00 (5H, m), 2,45 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,10-3,35 (3H, m), 3,87 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,50-4,65 (1H, m), 6,31 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,43 (2H, d), 8,43 (1H, m), 9,60-10,20 (1H, m) EM: 319

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
75		EM: 453
76		RMN: 1,00-1,45 (7H, m), 1,60 (1H, m), 1,70-1,85 (4H, m), 2,04 (2H, m), 2,44 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,89 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,37 (1H, m), 6,29 (1H, dd), 6,41 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,43 (2H, d) EM: 361

Tabla 17

Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
77		EM: 363
78		RMN: 1,00-1,50 (7H, m), 1,60 (1H, m), 1,80 (4H, m), 1,98 (2H, m), 2,44 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,77 (1H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,79 (1H, m), 4,10 (2H, m), 4,37 (1H, m), 6,30 (1H, dd), 6,41 (1H, d), 7,36 (2H, d), 7,43 (2H, d) EM: 375
79		EM: 377
80		EM: 359
81		EM: 359

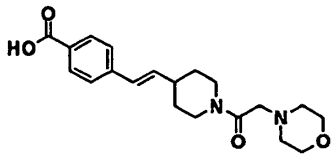
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
82		EM: 359

Tabla 18

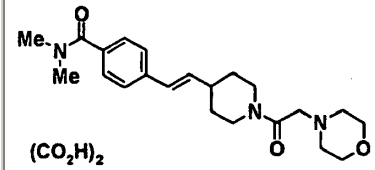
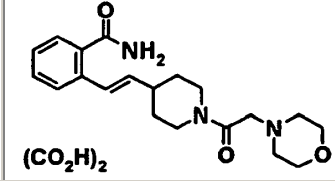
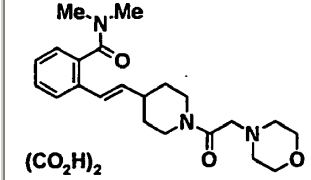
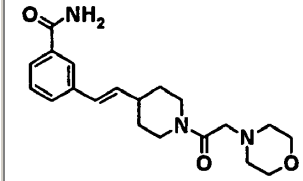
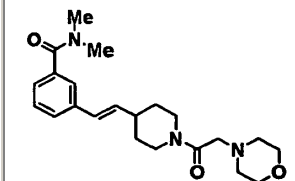
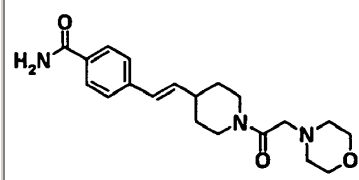
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
83	 (CO ₂ H) ₂	EM: 386
84	 (CO ₂ H) ₂	EM: 358
85	 (CO ₂ H) ₂	EM: 386
86		EM: 358
87		EM: 386
88		EM: 358

Tabla 19

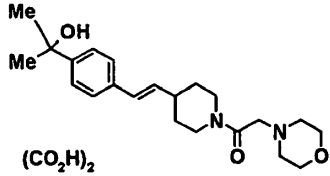
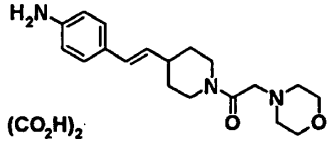
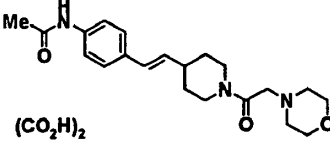
Ej.	ESTRUCTURA	DATOS
89	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 373
90	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 330
91	 <p>(CO₂H)₂</p>	EM: 372

Tabla 20

[Ensayos farmacológicos]

- 5 Para el compuesto (I) de la presente invención, se sometieron a ensayo las acciones de inhibición del canal de sodio y analgésicas en modelos animales. Los ensayos se describen en detalle más abajo.

(Ensayo de inhibición del canal de sodio)

- 10 Las acciones de inhibición del canal de sodio de compuestos representativos del presente compuesto (I) se confirmaron mediante un ensayo de absorción de guanidina-[C¹⁴] utilizando tejido de cerebro de rata. El ensayo de absorción de guanidina-[C¹⁴] se llevó a cabo modificando el método de Bonisch et al. (British Journal of Pharmacology 108, 436-442, 1993). La guanidina-[C¹⁴] se utilizó como trazador de sodio, y se midió la actividad inhibidora de la absorción de guanidina-[C¹⁴] inducida por veratridina como activador del canal de sodio en neuronas primarias de corteza cerebral de rata.
- 15

a. Preparación de sistemas de cultivo de neuronas primarias de corteza cerebral de rata.

Una rata preñada (Wistar, hembra, preñez = 19 días) se anestesió con éter dietílico y se sacrificó desangrándola mediante el corte de la arteria carótida. Los fetos se extrajeron de la rata preñada y se esterilizaron con etanol para su desinfección. A continuación, de los fetos se disoció la corteza cerebral. La corteza cerebral se digirió con papaína y se dispersó en un medio de cultivo. A continuación, las neuronas disociadas se colocaron en una placa de 96 pocillos de color blanco revestidas con poli-L-lisina, a una densidad de $2,5 \times 10^6$ células/pocillo, y se cultivaron durante 2 días en una incubadora con CO₂ (37°C, 5% CO₂).

b. Evaluación de los compuestos de ensayo

Cada pocillo se lavó una vez con tampón de análisis (colina Cl 135 mM, KCl 5 mM, MgSO₄ 1 mM, glucosa 5,5 mM, BSA de 1 mg/mL, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4). Se añadió el tampón de análisis a cada pocillo y se incubó a 25°C durante 10 minutos. A continuación, el tampón de análisis se reemplazó por una solución de reacción (compuesto de ensayo, guanidina-[C¹⁴] y veratridina 100 µM) y se incubó a 25°C durante 15 minutos. La reacción se terminó lavando tres veces con un tampón de lavado en frío (NaCl 135 mM, KCl 5 mM, MgSO₄ 1 mM, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4). A cada pocillo se le añadieron 17 µL de NaOH 0,1 N; se realizó la agitación; a continuación, se añadieron 100 µL de un escintilador; y se midió la radiactividad de cada pocillo utilizando un contador de centelleo líquido. En cada ensayo, la cantidad de absorción de guanidina-[C¹⁴] inhibida por 1 mM de mexiletina se consideró la porción de absorción específica a través de canal de sodio. La actividad del compuesto de ensayo sobre el canal de sodio se expresa mediante la concentración de inhibición del 50% (CI₅₀) para la absorción específica.

Como se muestra en la Tabla 21, el presente compuesto incluye compuestos que muestran valores de CI₅₀ de alrededor de 3 a 30 µM y tienen efectos superiores a los de la mexiletina (alrededor de 70 µM).

Tabla 21

Ej.	CI ₅₀ (µM)	Ej.	CI ₅₀ (µM)
1	27	10	16
26	25	37	13
40	23	50	12
52	24	65	12
68	25	74	13
76	3,4	78	3,1

(Acción analgésica sobre la neuropatía diabética en ratones con diabetes inducida por estreptozotocina)

Los compuestos representativos del Compuesto (I) de la presente invención se evaluaron para determinar la acción analgésica sobre la neuropatía diabética en ratones con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) para confirmar el efecto sobre el dolor neuropático. La evaluación se realizó mediante el método de Kamei et al. (Pharmacology Biochemistry & Behavior 39, 541-544, 1991) con algunas modificaciones.

A ratones ICR macho de 4 semanas de edad se les inyectaron intraperitonealmente 200 mg/kg de peso de STZ para preparar ratones con neuropatía diabética. La acción analgésica se evaluó mediante el ensayo del pinchazo en la cola. Específicamente, la acción analgésica se detectó como una prolongación en la latencia de retirada (en segundos), es decir, el tiempo hasta que el animal mostró una respuesta de giro de la cabeza después de pinchar la cola con un fórceps. El día 14 después de la inyección de STZ, se llevó a cabo un ensayo previo para determinar la latencia de respuesta antes de la administración de un compuesto de ensayo. Solo se utilizaron los animales que mostraban no más de 3 segundos de latencia de respuesta en el ensayo previo utilizado para la evaluación del compuesto de ensayo durante el día siguiente (Día 15 después de la inyección de STZ). En la evaluación del compuesto de ensayo, se midió la latencia de respuesta después de la administración de un compuesto de ensayo. El compuesto de ensayo se administró oralmente a una dosis de 30 mg/kg, 45 minutos antes de la medición de la latencia de respuesta. La acción analgésica de un compuesto de ensayo se expresa como la prolongación de la latencia (en segundos) calculada mediante la fórmula:

$$(\text{latencia de respuesta después de la administración de un compuesto de ensayo}) - (\text{latencia de respuesta antes de la administración de un compuesto de ensayo}).$$

Como se muestra en la Tabla 22, los presentes compuestos sometidos a ensayo mostraron una prolongación de la latencia, de alrededor de 2 a 4 segundos y tuvieron buenas acciones analgésicas.

Tabla 22

Ej.	Aumento del tiempo de latencia (seg)	Ej.	Aumento del tiempo de latencia (seg)
3	2,3	26	2,3
40	3,4	76	3,2
78	2,4		

5 Por medio del ensayo anterior se confirmó que el presente compuesto tiene una actividad de inhibición del canal de sodio superior a la de la mexiletina. También se confirmó que el presente compuesto, cuando se administra oralmente, muestra una buena acción analgésica en un modelo animal de estado mórbido, que es, en ratones de neuropatía diabética. De este modo, se confirmó que el presente compuesto era eficaz como inhibidor superior del canal de sodio para el dolor, particularmente para el dolor neuropático acompañado de neuropatía diabética, etc.

10 (Examen de eliminación de efectos secundarios)

Con los fármacos utilizados en la actualidad para la curación del dolor neuropático, la diferencia entre la dosis para la expresión de la acción analgésica y la dosis para la expresión de efectos secundarios es pequeña y, por lo tanto, los efectos secundarios aparecen con frecuencia, dificultando el uso a dosis elevadas. Mediante el ensayo del Rotarod utilizado con frecuencia como método clásico para la detección de efectos secundarios se confirmó que compuestos representativos del compuesto de la presente invención apenas ocasionan efectos secundarios ni siquiera cuando se administran a dosis considerablemente superiores a las dosis requeridas para la expresión de la acción analgésica. El examen de comparación de las dosis de efectos secundarios se llevó a cabo modificando parcialmente el método de Christensen et al. (Dolor 93, 147-153, 2001). En el examen se utilizaron ratas macho SD. En cada ronda de ensayo, cada animal de ensayo se colocó sobre el aparato que se aceleró de 4 rpm a 40 rpm a una aceleración constante en 5 minutos, y se midió un momento (tiempo de espera, seg) hasta la caída del animal de ensayo. El día de la ronda de ensayo, en primer lugar, se midió el peso corporal de cada animal de ensayo, y se sometió a tres rondas de ensayo antes de la administración del fármaco. Se seleccionaron, para el examen de la acción farmacológica, aquellos animales de ensayo que mostraron el mayor tiempo de espera de 90 segundos o superior en las tres rondas de ensayo. Estos animales de ensayo seleccionados se dividieron en grupos de manera que la diferencia en promedio del tiempo de espera antes de la administración del fármaco entre los grupos se hizo mínima. Cada fármaco se administró oralmente junto con un disolvente (5 ml/kg). Después de la administración del fármaco, se llevaron a cabo dos rondas de ensayo en el mismo momento para el ensayo para la medición de un efecto anti-alodinia en ratas con los nervios espinales L5/L6 ligados. Por ejemplo, cuando se midió el efecto anti-alodinia 30 minutos después de la administración del fármaco, se llevaron a cabo las rondas de ensayo después de la administración del fármaco 30 minutos después de la administración del fármaco, también en el ensayo del Rotarod. En cuanto al tiempo de espera después de la administración del fármaco, de cada animal de ensayo, se adoptó un promedio de dos ensayos. El tiempo de espera de cada grupo se expresó como promedio \pm error estándar. La diferencia significativa entre el grupo al que se había administrado disolvente y el grupo al que se había administrado fármaco utilizando el ensayo de Dunnet y el nivel de $p < 0,05$ se consideró significativa.

Los compuestos de la presente invención incluyeron los compuestos que tenían la propiedad de que apenas causaban efectos secundarios ni siquiera cuando se administraban a dosis considerablemente superiores a las de la dosis eficaz en los ensayos para la medición del efecto anti-alodinia en ratas con ligación del nervio espinal L5/L6.

40 (Efecto anti-alodinia en ratas con ligación del nervio espinal L5/L6)

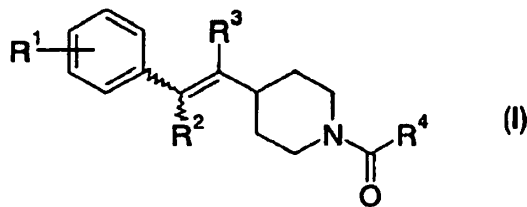
Uno de los síntomas principales del dolor neuropático es una disminución notable del umbral de respuesta a la estimulación táctil (alodinia). El efecto anti-alodinia de los compuestos representativos en los compuestos de la presente invención se confirmó evaluando la acción analgésica en ratas con ligación del nervio espinal L5/L6. La evaluación se realizó por medio del método de Kim y Chung (Pain 50, 355-363, 1992) con algunas modificaciones. bajo anestesia de pentobarbital, se aplicó cirugía a ratas macho SD de 5 o 6 semanas de edad para ligar ambos nervios espinales lumbares L5 y L6 firmemente con hilos de seda. Para la evaluación de la acción analgésica, se adoptó el ensayo de los filamentos de von Frey. Esto es, la pata trasera de los animales se punteó con el filamento y la menor graduación del filamento para la respuesta de retirada del miembro se designó como un umbral de respuesta (log gram) a la estimulación mecánica. Puesto que se confirmó en un ensayo anterior que el umbral de respuesta de la pata trasera de los animales ipsilateral al lado de ligación fue marcadamente bajo durante los días 7 a 14 después de la cirugía (en el estado de alodinia), el efecto anti-alodinia de un compuesto de ensayo se evaluó durante cualquier día entre los días 7 y 14 desde la cirugía. El día antes de la evaluación de un compuesto de ensayo, se midió el umbral de respuesta antes de la administración de un compuesto de ensayo. Los animales se dividieron en 4 a 5 grupos de manera que las diferencias en los valores medios de respuesta antes de la administración entre los grupos y la variación dentro de los grupos se volvieron pequeñas. En la evaluación de un compuesto de ensayo, se midió el umbral de respuesta después de la administración del compuesto de ensayo. El

compuesto de ensayo se administró oralmente 30 minutos antes de la medición del umbral de respuesta. La potencia de acción anti-alodinia de un compuesto de ensayo se expresa como DE_{50} . En el cálculo de la DE_{50} , los umbrales de las patas ipsilateral y contralateral en el grupo cono disolvente designaron como 0% y 100%, respectivamente.

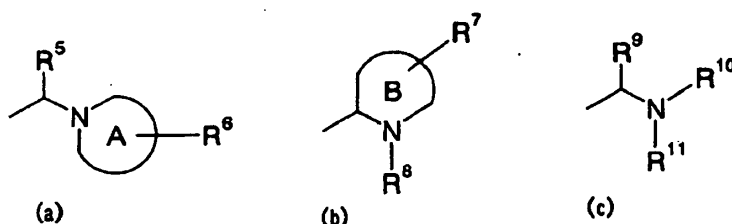
- 5 El presente compuesto incluyó aquellos compuestos que mostraron una DE_{50} excelente. En cambio, la DE_{50} de la mexiletina fue de alrededor de 70 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piperidina representado por Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, -O-alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, -O-arilo, arilo, cicloalquilo, -C(=O)-alquilo C_1-C_6 , -COOH, -C(=O)-O-alquilo C_1-C_6 , -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH-alquilo C_1-C_6 , -C(=O)N-(alquilo C_1-C_6)₂, -OH, -O-C(=O)-alquilo C_1-C_6 , NH₂, -NH-alquilo C_1-C_6 , -N-(alquilo C_1-C_6)₂, -NH-C(=O)-alquilo C_1-C_6 , -CN o -NO₂; R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o un átomo de halógeno; y R^4 es uno de los grupos monovalentes (a), (b) y (c):



10 donde A y B son cada uno un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno; R^5 y R^8 a R^{11} pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , -C(=O)-O-alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, alquilen(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que tiene de 1 a 3 hetero-átomos seleccionados entre N, S y O; R^6 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -O-alquilen(C_1-C_6)-O- que está unido con un átomo de carbono del anillo A para formar un anillo, -C(=O)-O-alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, -OH, -alquilen(C_1-C_6)-OH, o -C(=O)-hetero-arilo; y R^7 es un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -C(=O)-O-alquilo C_1-C_6 , -OH, -alquilen(C_1-C_6)-OH o -C(=O)-hetero-arilo.

20 2. Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^4 es el grupo monovalente (a) y el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por A es un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina u oxazepam.

25 3. Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^4 es el grupo monovalente (b) y el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno representado por B es un anillo de pirrolidina o piperidina.

30 4. Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^4 es el grupo monovalente (c) y R^9 a R^{11} pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , -C(=O)-O-alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, alquilen(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo o un grupo anular heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que tiene 1 a 3 hetero-átomos seleccionados entre N, S y O.

35 5. Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, donde al menos uno de R^9 a R^{11} en el grupo (c) es cicloalquilo y el otro o los otros pueden ser cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , -C(=O)-O-alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, alquilo inferior C_1-C_6 -O- C_1-C_6 , cicloalquilo o un grupo anular heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O.

40 6. Un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de piperidina representado por la Fórmula (I) es:

45 4-(2-{4-[(E)-2-(2-metilfenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina;
 4-(2-{4-[(E)-2-(4-isopropilfenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina;
 4-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolina;
 N-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)ciclohexanoamina; o
 N-(2-{4-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-N-metilciclohexanoamina.

7. Una composición que contiene un derivado de piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento del dolor.