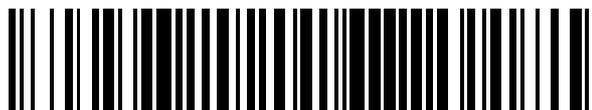


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 618 297**

51) Int. Cl.:

C07D 207/16	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)	A61K 31/54	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)		
A61K 31/401	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)		
A61K 31/426	(2006.01)	A61K 47/40	(2006.01)		
A61K 31/445	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)		
A61K 31/4453	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)	A61P 25/02	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)	A61P 25/04	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)	A61P 25/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2013 PCT/JP2013/062373**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO2013161993**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2013 E 13781244 (2)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2842942**

54) Título: **Derivado del ácido trans-2-decenoico y fármaco que contiene el mismo**

30) Prioridad:

27.04.2012 JP 2012103306

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.06.2017

73) Titular/es:

NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(50.0%)
1-2 Hiranomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP y
NAGOYA INDUSTRIAL SCIENCE RESEARCH
INSTITUTE (50.0%)

72) Inventor/es:

IINUMA, MUNEKAZU;
FURUKAWA, SHOEI;
NAIKI, MITSURU;
MATSUMOTO, TOMONORI y
HIGASHIURA, KUNIHICO

74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 618 297 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 del ácido trans-2-decenoico y fármaco que contiene el mismo

5 **CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un derivado nuevo del ácido trans-2-decenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un agente farmacéutico que contiene el compuesto (en la presente invención, en un caso en que se denomina simplemente "compuesto," puede incluir una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como principio activo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un derivado del ácido trans-2-decenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene acciones profilácticas o terapéuticas para trastornos nerviosos periféricos inducidos por la administración de agentes antineoplásicos, una actividad de tipo factor neurotrófico, tal como el factor de crecimiento nervioso (NGF) o el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y una acción farmacológica, tal como acción analgésica, y a un agente farmacéutico que contiene el compuesto como principio activo.

TÉCNICA ANTERIOR

Hasta la fecha, en el tratamiento del cáncer (tumor maligno), se usa cirugía, radioterapia o quimioterapia en monoterapia o en cualquier combinación de las mismas según se requiera. Entre ellas, los agentes antineoplásicos (agentes contra tumores malignos) usados en la quimioterapia tienen citotoxicidad de manera inherente y dañan, no solo las células cancerosas, sino también las células normales humanas, produciendo efectos secundarios. Por tanto, es importante que los agentes antineoplásicos se administren a los pacientes de modo que se prevengan o traten dichos efectos secundarios en la medida de lo posible y se proporcionen efectos antineoplásicos suficientes.

Los ejemplos de los efectos secundarios inducidos por la administración de agentes antineoplásicos incluyen diversos trastornos de la sangre, trastornos gastrointestinales y trastornos nerviosos y, en particular, como tendencia reciente, han aumentado los trastornos nerviosos agudos o crónicos. Se considera que esta tendencia está producida por los siguientes factores: aparición frecuente de trastornos nerviosos como efecto secundario principal de los nuevos agentes antineoplásicos que proporcionan efectos antineoplásicos notables, los efectos de la politerapia usada como tratamiento principal reciente y una tendencia relativamente mejorada de efectos secundarios tales como trastornos de la sangre y trastornos gastrointestinales. De esta manera, no se dispone de contramedidas eficaces contra los trastornos nerviosos, que son uno de los principales efectos secundarios producidos por la quimioterapia antineoplásica actual, una vez que los trastornos se han desarrollado, debido a la dificultad de regeneración de las células nerviosas. Por tanto, pueden desarrollarse síntomas graves o trastornos irreversibles, de modo que la administración de agentes antineoplásicos no puede continuarse en algunos casos. Por consiguiente, los trastornos nerviosos constituyen un problema terapéutico importante para el cáncer.

Los trastornos nerviosos inducidos por la administración de agentes antineoplásicos se observan, además de en el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso periférico, en los órganos de los sentidos tales como el sentido del gusto. Entre ellos, los trastornos nerviosos en el sistema nervioso periférico que se producen en una frecuencia comparativamente alta como para convertirse en problemas son dolores (como dolor punzante y dolor urente), parestesia (como entumecimiento de las extremidades y sensación de quemazón), hiperestesia (como hipersensibilidad a estímulos de frío), disestesia (como pérdida sensitiva, parálisis sensitiva y sensación de incomodidad), ataxia sensitiva o debilidad muscular. En la presente invención, el agente antineoplásico que induce el trastorno nervioso periférico puede ser cualquier tipo de ellos y se considera que las lesiones en el sistema nervioso periférico inducidas por la administración de agentes antineoplásicos se deben principalmente a degeneración neuroaxonal. Los microtúbulos en el axón desempeñan un papel importante para mantener la función normal de las células, por ejemplo, formando un huso durante la división celular, y participando en la colocación de orgánulos subcelulares y en el transporte de sustancias. Un fármaco con un taxano, tal como paclitaxel y docetaxel, y un fármaco con un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina seleccionan como diana los microtúbulos para inhibir la proliferación de células cancerosas. Por tanto, se considera que también es más probable que los microtúbulos en las células nerviosas normales resulten dañados, causando trastornos nerviosos. Además, se considera que un fármaco con un platino, tal como oxaliplatino, carboplatino, cisplatino y nedaplatino, daña directamente las células nerviosas y, como consecuencia, da lugar, de manera secundaria, a axonopatía, de modo que se considera que causa muchos de los trastornos nerviosos.

Pese a la situación anterior, no se ha estudiado en detalle la neurotoxicidad de los agentes antineoplásicos ni se han establecido todavía métodos profilácticos y terapéuticos suficientes para el trastorno nervioso periférico, que es un efecto secundario causado, por ejemplo, por fármacos antineoplásicos a base de taxanos, como se describió anteriormente. Por tanto, en la actualidad, para aliviar los síntomas de entumecimiento, se usan preparaciones de vitamina B₁₂ tales como mecobalamina y un fitoterápico china, *Gosha-jinki-gan*. Para los dolores, por ejemplo, se usa un antidepresivo (clorhidrato de amitriptilina), un agente antiepiléptico (carbamazepina), un agente antiarrítmico (clorhidrato de mexiletina) y adrenocorticosteroides. Sin embargo, estos tratamientos tienen una eficacia limitada. Detener la administración del agente antineoplásico es el único método fiable para prevenir el desarrollo del trastorno nervioso periférico, pero, incluso tras detener la administración, el trastorno nervioso periférico puede

continuar o empeorar. Se requeriría la administración de agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer, pero un trastorno nervioso periférico significativo puede dificultar continuar con la administración de agentes antineoplásicos importantes que son muy eficaces contra el cáncer y esto es un problema grave para el tratamiento del cáncer. En vista de los problemas anteriores, en la práctica clínica se han requerido enérgicamente agentes profilácticos o terapéuticos más eficaces contra un trastorno nervioso periférico inducido por agentes antineoplásicos.

Además, una célula nerviosa es una célula que tiene una función de transmisión de información y su daño se presenta como una pérdida grave de una función de los pares craneales. Apenas puede esperarse la regeneración del axón en los nervios centrales del cerebro y la médula espinal, y, por tanto, cuando se detecta que las células nerviosas tienen daños o degeneración, es necesario proteger y activar las células nerviosas. Dado el mecanismo protector biológico mencionado anteriormente, son indispensables las funciones de los factores neurotróficos en la diferenciación de las células nerviosas, el mantenimiento de la supervivencia, el aumento de funciones sinápticas y la regeneración o reparación del axón nervioso dañado.

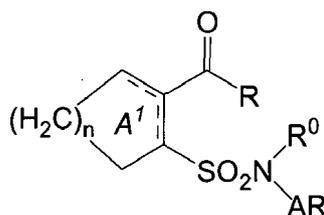
Entre los factores neurotróficos, por ejemplo, un factor de crecimiento nervioso (NGF), un factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4/5 (NT-4/5) constituyen una familia de neurotrofinas que tienen un 50 % o más de homología de secuencia con NGF como prototipo. Cuando la neurotrofina secretada extracelularmente se une al receptor de alta afinidad (Trks) en la membrana de una célula nerviosa, se transmiten señales en tres direcciones en las células nerviosas. Un factor de transcripción CREB (proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc) se activa a través de la activación de la ruta de transmisión de información de la MAP cinasa (proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAP) /proteínas cinasas reguladas por señales extracelulares 1/2 (ERK1/2)), incluida la activación (fosforilación) de la MAP cinasa, que es uno de los receptores de alta afinidad, regulando así numerosas expresiones génicas. Por tanto, una vez que pueden activarse las transmisiones de señales a través de una ruta de transmisión de información de MAP cinasa, existe la posibilidad de que haya aplicaciones químicas a un trastorno nervioso causado por la degeneración de las células nerviosas o la muerte celular. Además, hay un informe sobre asociaciones entre el BDNF y algunas enfermedades.

Según los estudios sobre polimorfismos génicos de BDNF, se informa de que polimorfismos particulares del BDNF se asocian, por ejemplo, con enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión, depresión bipolar, trastornos de ansiedad, trastorno del espectro autista y glaucoma. Además, hay algunos informes según los cuales la disminución de una función sináptica de un ratón convertido genéticamente que tiene enfermedad de Huntington se cura con la administración de un BDNF, y la administración de un inhibidor de la fosforilación de MAP cinasa provoca un estado antidepresivo.

Los factores neurotróficos, como se observa en los ejemplos de BDNF mencionados anteriormente, muestran efectos terapéuticos contra enfermedades nerviosas particulares, y tienen algunas acciones de germinación del axón y extensión de su longitud. Sin embargo, puesto que los factores neurotróficos son proteínas de alto peso molecular, tienen el problema de presentar dificultad en llegar al cerebro, puesto que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica ni siquiera si se administran desde la periferia. Por tanto, se ha intentado buscar un agente farmacéutico que tenga una actividad de tipo factor neurotrófico que active células nerviosas con un compuesto de bajo peso molecular y un agente farmacéutico que promueva la producción y la secreción de factores neurotróficos.

El documento WO 2009/038110 divulga que un ácido graso o un éster de un ácido graso que tiene 8 átomos de carbono o 10-12 átomos de carbono tiene una actividad de tipo factor neurotrófico. Sin embargo, los compuestos descritos en el documento WO 2009/038110 son un ácido graso ordinario o un éster del mismo, que difieren claramente en la estructura del resto de ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención. Además, los compuestos de la presente invención, 1-((E)-2-decenoil)pirrolidina (compuesto 1), 1-((E)-2-decenoil)piperidina (compuesto 5) y 1-((E)-2-decenoil)azepano (compuesto 32), se divulgan en el documento WO 2010/123894, y el compuesto de la presente invención, (4-((E)-2-decenoil)morfolina (compuesto 17), se divulga en el documento de EE.UU. 3.294.794 o en *Journal of Economic Entomology*, 1970, 63(6), pág. 1752-1755, respectivamente. Sin embargo, el documento WO 2010/123894 se refiere a una acción tóxica contra moluscos y el documento de EE. UU. 3.294.794 se refiere a acciones inhibitoras del crecimiento contra mohos o gérmenes patógenos, y el artículo anterior es una publicación que se refiere a un repelente contra moscas domésticas. En conclusión, ninguna de estas publicaciones incluye aplicaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención y ninguna descripción sugiere las aplicaciones.

El documento WO 2011/093512 describe un medicamento que suprime (o mitiga) diversos síntomas neurológicos causados por un trastorno nervioso periférico inducido por un agente antineoplásico, siendo dicho medicamento un derivado del sulfamoilo de fórmula



en la que R puede seleccionarse de hidrocarburos alifáticos y aromáticos, heterociclos, alcoxilo, mono- o dialquilamino, cada uno opcionalmente sustituido, OH y NH₂, R⁰ es H o un hidrocarburo alifático (o R y R⁰ forman juntos un enlace), n es un número entero de 1-4, Ar es un hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, el anillo A¹ está opcionalmente sustituido, y la línea discontinua significa que uno de los dos enlaces carbono-carbono es un doble enlace.

RESUMEN DE LA INVENCION

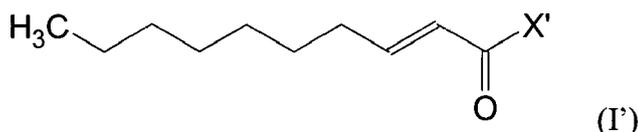
PROBLEMAS QUE DEBE RESOLVER LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado nuevo del ácido trans-2-decenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente farmacéutico que contenga el compuesto como principio activo, y más específicamente, proporcionar un agente farmacéutico que tenga una acción profiláctica o terapéutica contra un trastorno nervioso periférico inducido por un agente antineoplásico, una actividad de tipo factor neurotrófico o una acción farmacológica tal como acción analgésica, en el que en la presente invención, el "trastorno nervioso periférico" puede reemplazarse por el sinónimo "neuropatía"; además, "prevención" y "tratamiento" incluyen "mejora" o "alivio," y "agente profiláctico" y "agente terapéutico" incluyen "agente de mejora" o "agente de alivio".

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Como resultado de estudios intensivos con el fin de resolver los problemas anteriores, los presentes inventores han encontrado que un derivado del ácido trans-2-decenoico representado por la fórmula general (I) definida a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una acción farmacológica excelente, tal como una acción profiláctica o terapéutica para trastornos nerviosos periféricos inducidos por agentes antineoplásicos, una actividad de tipo factor neurotrófico o una acción analgésica. Los presentes inventores han realizado estudios adicionales basándose en los hallazgos anteriores y mediante los cuales se ha logrado la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto que es un derivado del ácido trans-2-decenoico de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que X' es:

(a) un 1-pirrolidilo sustituido con carboxilo o alcóxicarbonilo,

(b) un 3-tiazolidilo,

(c) un piperidino sustituido con alquilo, oxo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, fenilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, ciano o halógenofenilo,

(d) una tiomorfolina,

(e) un 1-piperazilo opcionalmente sustituido con alquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquilo, piperidinoalquilo, fenilalquilo, piridilo, pirimidilo, carboxifenilalquilo o alcóxicarbonilfenilalquilo,

(f) un 1-piperazilo sustituido con un fenilo que puede estar sustituido con alquilamino, halógeno, alcoxilo, alquilo, hidroxilo, carboxialcoxilo o alcóxicarbonilalcoxilo,

(g) un 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido con alquilo o alquilaminoalquilo, o

(h) una carboximorfolina.

Además, la presente invención proporciona un agente farmacéutico que comprende, como principio activo, al menos un compuesto que es un derivado del ácido trans-2-decenoico de fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente.

- 5 Modos preferentes de realización de la invención son como se define en la siguiente descripción detallada y/o en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

EFFECTOS DE LA INVENCION

- 10 El compuesto de la presente invención es eficaz como fármaco para la prevención o el tratamiento de trastornos nerviosos del sistema nervioso periférico inducidos por agentes antineoplásicos, tales como parestesia (como entumecimiento de las extremidades de humanos y animales) e hiperalgesia (como dolores).

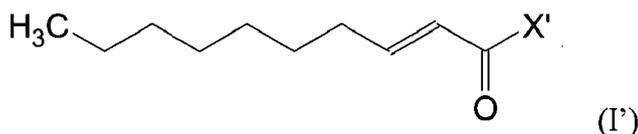
- 15 Además, el compuesto de la presente invención tiene una actividad de tipo factor neurotrófico excelente, de modo que el compuesto puede usarse como agente que tiene una actividad de tipo factor neurotrófico. Este agente que tiene una actividad de tipo factor neurotrófico es útil como agente profiláctico o agente terapéutico para trastornos nerviosos, puesto que las transmisiones de señales se activan a través de la ruta de transmisión de información de MAP cinasa con una actividad de tipo factor neurotrófico. Entre los trastornos nerviosos, el agente es especialmente útil como agente profiláctico o agente terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa, tal como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), neuropatía diabética o glaucoma. Además, entre los trastornos nerviosos, el agente también es útil como agente de mejora para la prevención de una enfermedad mental. Entre las enfermedades mentales, el agente es especialmente útil como agente profiláctico o agente de mejora para depresión, trastornos de ansiedad (neurosis) o trastorno del espectro autista, y es particularmente útil como agente profiláctico o agente terapéutico para depresión y trastornos de ansiedad (neurosis).

Además, el compuesto de la presente invención es útil como agente terapéutico para lesión de médula espinal (en el caso de lesión de la médula espinal, en ocasiones se denomina "agente reparador").

- 30 Además, el compuesto de la presente invención es un compuesto que muestra una acción analgésica excelente, que es útil como fármaco para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades dolorosas tales como dolores causados por artralgia, como ortoartritis.

MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

- 35 La presente invención se refiere a un compuesto que es un derivado del ácido trans-2-decenoico de fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 40 en la que X' es:

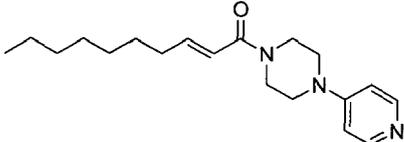
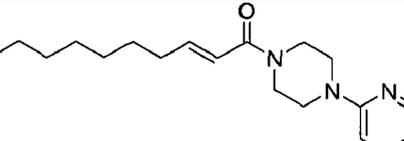
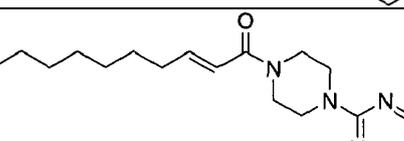
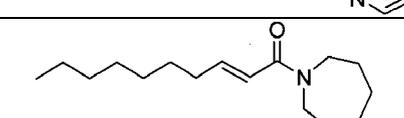
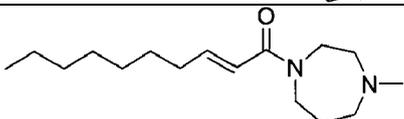
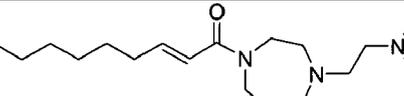
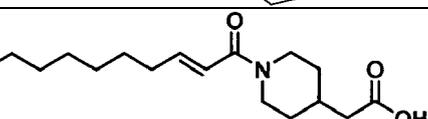
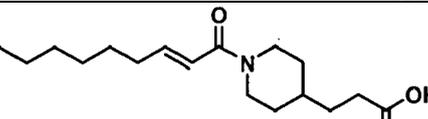
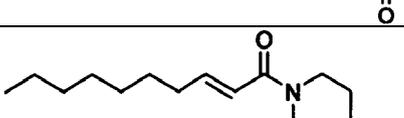
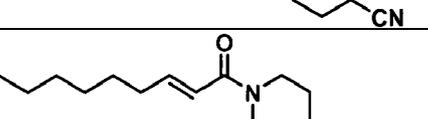
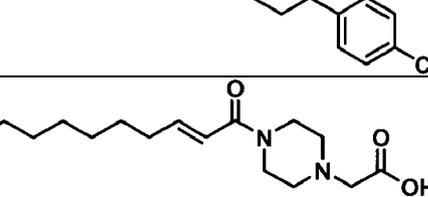
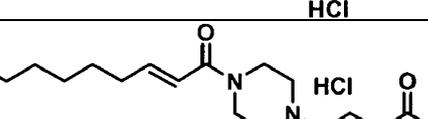
- (a) un 1-pirrolidilo sustituido con carboxilo o alcoxicarbonilo,
- 45 (b) un 3-tiazolidilo,
- (c) un piperidino sustituido con alquilo, oxo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, fenilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, ciano o halogenofenilo,
- 50 (d) una tiomorfolina,
- (e) un 1-piperazilo opcionalmente sustituido con alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquilo, piperidinoalquilo, fenilalquilo, piridilo, pirimidilo, carboxifenilalquilo o alcoxicarbonilfenilalquilo,
- 55 (f) un 1-piperazilo sustituido con un fenilo que puede estar sustituido con alquilamino, halógeno, alcoxilo, alquilo, hidroxilo, carboxialcoxilo o alcoxicarbonilalcoxilo,
- (g) un 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido con alquilo o alquilaminoalquilo, o
- 60 (h) una carboximorfolina.

Además, la presente invención se refiere a un agente farmacéutico, tal como un agente profiláctico o un agente

[Tabla 1]

N.º	Nombre del compuesto	Fórmula estructural
1*	1-((E)-2-decenoil)pirrolidina	
2	Ácido (S)-1-((E)-2-decenoil)pirrolidin-2-carboxílico	
3	(S)-1-((E)-2-decenoil)-pirrolidin-2-carboxilato de metilo	
4	3-((E)-2-decenoil)thiazolidina	
5*	1-((E)-2-decenoil)piperidina	
6	1-((E)-2-decenoil)-4-metilpiperidina	
7	1-((E)-2-decenoil)-piperidin-4-ona	
8	1-((E)-2-decenoil)-4-hidroxipiperidina	
9	1-((E)-2-decenoil)-4-metoxipiperidina	
10	Ácido 1-((E)-2-decenoil)piperidin-4-carboxílico	
11	1-((E)-2-decenoil)-piperidin-4-carboxilato de etilo	
12	1-((E)-2-decenoil)-4-dimetilaminopiperidina	
13	1-((E)-2-decenoil)-4-dietilaminopiperidina	
14	1-((E)-2-decenoil)-4-dietilaminometilpiperidina	
15	1-((E)-2-decenoil)-4-(2-dimetilaminoetil)piperidina	

N.º	Nombre del compuesto	Fórmula estructural
16	1-((E)-2-decenil)-4-fenilpiperidina	
17*	4-((E)-2-decenil)morfolina	
18	4-((E)-2-decenil)-tiomorfolina	
19	1((E)-2-decenil)-4-metilpiperazina	
20	1-((E)-2-decenil)-4-isopropilpiperazina	
21	Ácido 3-[4-((E)-2-decenil)piperazin-1-il]propiónico	
22	1-((E)-decenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]piperazina	
23	4-ciclohexil-1-((E)-2-decenil)piperazina	
24	1-((E)-2-decenil)-4-(2-piperidin-1-ilet)il)piperazina	
25	1-((E)-decenil)-4-fenilpiperazina	
26	4-bencil-1-((E)2-decenil)-piperazina	
27	1-((E)-decenil)-4-(2-fenilet)il)piperazina	
28	1((E)-2-decenil)-4-(4-dimetilaminofenil)-piperazina	

N.º	Nombre del compuesto	Fórmula estructural
29	1-((E)-2-decenoil)-4-(piridin-4-il)piperazina	
30	1-((E)-2-decenoil)-4-(piridin-2-il)piperazina	
31	1-((E)-decenoil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina	
32*	1-((E)-2-decenoil)azepano	
33	1-((E)-2-decenoil)-4-metil-[1,4]diazepano	
34	1-((E)-2-decenoil)-4-(2-dimetilaminoetil)-[1,4]diazepano	
35	Ácido 2-(1-((E)2-decenoil)-4-piperidil)acético	
36	Ácido 3-(1-((E)-2-decenoil)-4-piperidil)propanoico	
37	1-((E)2-decenoil)-4-cianopiperidina	
38	1-((E)2-decenoil)-4-(4-clorofenil)piperidina	
39	Clorhidrato de ácido [4-[(E)-2-decenoil]-piperazin-1-il]acético	 HCl
40	Clorhidrato de ácido 4-[4-[(E)-2-decenoil]-piperazin-1-il]butanoico	 HCl

N.º	Nombre del compuesto	Fórmula estructural
41	1-((E)-2-decenoil)-4-(4-clorofenil)piperazina	
42	1-((E)-2-decenoil)-4-(4-metoxifenil)piperazina	
43	1-((E)-2-decenoil)-4-(4-metilfenil)piperazina	
44	1-((E)-decenoil)-4-(4-fluorofenil)piperazina	
45	1-((E)-2-decenoil)-4-(2-clorofenil)piperazina	
46	1-((E)-2-decenoil)-4-(4-hidroxifenil)piperazina	
47	Ácido 2-[4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]-fenoxi]acético	
48	Ácido 4-[[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]-metil]benzoico	
49	Ácido 4-[(E)-2-decenoil]morfolin-3-carboxílico	

El compuesto de fórmula (I') de la presente invención incluye no solo las formas libres mencionadas anteriormente, sino también aquellas en formas de sales, solvatos y profármacos. Cuando se forma una sal, en un caso en que se usa un compuesto como agente farmacéutico, se prefiere la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales incluyen sales de adición con un ácido tal como ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido tiocianico, ácido bórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido haloacético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido glucónico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico o ácido sulfanílico. Además, las sales incluyen sales con un metal, como un metal alcalino tal como sodio o potasio, un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, o aluminio; y sales con una base, como amoniaco o una amina orgánica. Estas sales pueden producirse a partir de cada compuesto en forma libre, o pueden convertirse de manera reversible, de acuerdo con un método conocido. Los ejemplos de

5 solvatos incluyen hidratos y alcoholatos. Además, en un caso en que el compuesto de fórmula (I') contiene un carbono asimétrico, el compuesto también abarca diversos isómeros, tales como isómeros ópticos, mezclas racémicas y diastereómeros. En un caso en que el compuesto de la presente invención se forma en cristales, los cristales también abarcan diversos tipos de formas cristalinas (polimorfismos cristalinos) que pueden formarse de ese modo.

10 El compuesto de fórmula (I') es eficaz como agente para tener acción profiláctica o terapéutica para un trastorno nervioso periférico inducido por la administración de agentes antineoplásicos. Uno de los agentes antineoplásicos que desarrollan el trastorno nervioso periférico es un agente antineoplásico que daña los microtúbulos induciendo así el trastorno nervioso periférico. Los ejemplos de dicho agente farmacológico incluyen un fármaco con un taxano, tal como paclitaxel o docetaxel, y un fármaco con un alcaloide de la vinca, tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina. Otro agente antineoplásico es un agente antineoplásico que daña células nerviosas causando axonopatía, y entonces induce el trastorno nervioso periférico. Los ejemplos de dichos agentes incluyen una formulación con platino, tal como oxaliplatino, carboplatino, cisplatino o nedaplatino.

15 Los ejemplos del trastorno nervioso periférico inducido por estos agentes antineoplásicos incluyen dolores (como dolor punzante y dolor urente), entumecimiento de las extremidades, parestesia (como una sensación de quemazón), hiperestesia (como hipersensibilidad a estímulos de frío), disestesia (como pérdida sensitiva, parálisis sensitiva y sensación de incomodidad), ataxia sensitiva y debilidad muscular. El trastorno nervioso periférico inducido por agentes antineoplásicos dirigidos a la prevención o el tratamiento en los compuestos de la presente invención incluye un trastorno nervioso periférico inducido por monoterapia usando uno de los agentes antineoplásicos, así como un trastorno nervioso periférico inducido por politerapia, en la que se administran juntos una pluralidad de agentes farmacéuticos que tienen diversos mecanismos de acción, o mediante modulación bioquímica en la que se diseña una combinación de agentes farmacéuticos y un método de administración de manera que los agentes farmacéuticos que tienen diversos mecanismos de acción puedan proporcionar la máxima eficacia.

20 Puesto que el compuesto de fórmula (I') tiene actividad de tipo factor neurotrófico, el compuesto es útil como agente que tiene una actividad de tipo factor neurotrófico, y es útil en la prevención y el tratamiento de trastornos nerviosos. El trastorno nervioso se refiere a un estado clínico de daño en las funciones de las células nerviosas debido a degeneración o muerte celular de las células nerviosas, e incluye enfermedades neurodegenerativas y enfermedades mentales. Las enfermedades neurodegenerativas se refieren, por ejemplo, a demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), neuropatía diabética y glaucoma de enfermedades del nervio óptico. Las enfermedades mentales se refieren, por ejemplo, a depresión (incluida depresión bipolar), trastorno de ansiedad (neurosis), síndrome de trastorno de integración y trastorno del espectro autista. Cuando el agente se usa para la depresión, se tarda al menos de 3 a 4 semanas hasta que aparecen los efectos de los agentes terapéuticos convencionales contra la depresión existentes, tales como un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo tetracíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) y un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), y estos agentes tenían que tomarse periódicamente durante este periodo; sin embargo, puede esperarse que el agente farmacéutico que contiene el compuesto de la presente invención tenga eficacia inmediata en comparación con los fármacos existentes.

25 El compuesto de fórmula (I') es útil como agente terapéutico (agente reparador) para lesión de médula espinal. No hay métodos de tratamiento eficaces para los daños físicos ocasionados por la lesión de médula espinal causada por accidentes de tráfico, accidentes deportivos o fracturas por compresión de personas ancianas, y se han realizado diversos estudios sobre métodos de tratamiento regenerador. Se espera que el agente farmacéutico que contiene el compuesto de la presente invención pueda tratar (reparar) la lesión de la médula espinal con administraciones mediante inyecciones, medicación interna y aplicaciones externas.

30 Además, el compuesto de fórmula (I') es útil como agente profiláctico o agente terapéutico para diversas enfermedades dolorosas. Los ejemplos de enfermedades dolorosas incluyen artralgia, tal como los dolores producidos por osteoartritis (por ejemplo, osteoartritis de rodilla y osteoartritis de cadera), o los dolores producidos por artritis reumatoide.

35 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una preparación farmacéutica en diversas formas de dosificación (tales como preparaciones orales, inyectables y externas) combinándose de manera apropiada con un vehículo o diluyente farmacéutico apropiado. El agente farmacéutico de la presente invención puede ser una formulación en la que el compuesto de la presente invención se usa junto con otro y otros principios farmacéuticamente activos. Además, el agente farmacéutico de la presente invención puede formularse en una preparación como un complejo de inclusión con, por ejemplo, ciclodextrina. Como resultado, puede haber casos en los que pueda obtenerse, por ejemplo, una potenciación de la actividad farmacológica, una mejora en la estabilidad, una acción prolongada y una fácil manipulación. El complejo de inclusión puede formarse, por ejemplo, mezclando el compuesto de la presente invención con α -, β - o γ -ciclodextrina de acuerdo con un procedimiento habitual.

40 Cuando el compuesto de la presente invención se formula en una preparación oral, puede obtenerse una

preparación en comprimidos, polvo, gránulos o cápsulas mediante la formulación de combinaciones correctas de aditivos apropiados, incluyendo, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un diluyente, un agente humectante, un tampón, un conservante y un aromatizante. Cuando se formula en una preparación inyectable, es posible formularlo en una preparación inyectable mediante la adición de, por ejemplo, un estabilizante, un conservante o un agente isotónico a una disolución o suspensión que contiene el éster de ácido graso C10. Cuando se formula en una preparación externa, es posible formularlo en una preparación externa tal como una preparación en parche, preparación en gel, pomada y preparación en crema. Entonces, el compuesto de la presente invención, por ejemplo, se mezcla con una base apropiada para obtener una preparación, o se funde en o se emulsiona en ella, y en el caso de una preparación en parche, lo anterior se extiende y se aplica sobre un soporte. En el caso, por ejemplo, de una preparación en parche o una preparación en gel, puede formularse, por ejemplo, en una composición usando un agente organogelificante. Por cierto, dependiendo de la forma de dosificación de cada preparación externa, puede seleccionarse y añadirse a la formulación de manera apropiada un conservante, un antioxidante, un agente aromatizante o un adhesivo comúnmente usados.

Una dosis deseada del compuesto de la presente invención puede aumentarse o disminuirse de manera apropiada teniendo en cuenta, por ejemplo, el régimen de dosificación, la edad, el sexo y los síntomas en un paciente, y el compuesto puede administrarse habitualmente en una cantidad de 1-1000 mg, y preferentemente 5-300 mg, para un adulto, de una vez o en varias administraciones divididas al día.

EJEMPLOS

La presente invención se explicará a continuación en el presente documento por medio de ejemplos.

Ejemplo 1 (Referencia, no de acuerdo con la invención)

Producción de 1-((E)-2-decenoil)pirrolidina [compuesto 1]

Se añadió una disolución en tetrahidrofurano (20 ml) de pirrolidina (0,71 g, 0,01 moles) que contenía piridina (0,79 g, 0,01 moles) a una disolución en tetrahidrofurano (20 ml) de cloruro de ácido (E)-2-decenoico (1,9 g, 0,01 moles), sintetizado usando cloruro de tionilo y ácido (E)-2-decenoico, y se calentó la mezcla a reflujo en un baño de agua caliente durante 3 horas. Después de separar por destilación el tetrahidrofurano en exceso, se añadió agua a una mezcla de reacción líquida, y se extrajo la mezcla líquida con acetato de etilo, y se lavó con agua, y se separó por destilación el acetato de etilo. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano:acetato de etilo = 1:3), para dar un compuesto deseado (1,4 g) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

Sustancia aceitosa incolora, C₁₄H₂₅NO PM 223, EM-ESI (modo de ion positivo: int. rel): m/z 246,184 [M+Na]⁺ (calculado para C₁₄H₂₅NONa, 246,1834), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,25_1,32 (8H, m), 1,45 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,96 (2 H, m), 2,20 (2H, m), 3,518 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,524 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,09 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, dt, J = 15,4, 6,8 Hz).

Ejemplo 2

Producción de éster metílico del ácido (S)-1-((E)-2-decenoil)pirrolidin-2-carboxílico [compuesto 3]

Se añadieron trietilamina (0,84 ml, 6 mmol) y clorhidrato de *l*-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl) (1,05 g, 5,5 mmol) a una disolución de diclorometano (50 ml) que contenía ácido (E)-2-decenoico (0,92 ml, 5 mmol) y clorhidrato de éster metílico de L-prolina (0,91 g, 5,5 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se lavó la disolución de reacción obtenida con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3), para dar un compuesto deseado (1,23 g, 87 %) en forma de una sustancia aceitosa incolora. En este caso, cuando la amina de material de partida no es un clorhidrato, no puede añadirse trietilamina.

Sustancia aceitosa incolora, C₁₆H₂₇NO₃ PM 281,4, EM-IE: m/z 282 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,70-1,97 (m, 3H), 2,02-2,27 (m, 3H), 3,38-3,65 (m, 5H), 4,31-4,35 y 4,70-4,74 (m, 1H), 5,97 y 6,25 (m, 1H), 6,61-6,71 (m, 1H).

Ejemplo 3

Producción de ácido (S)-1-((E)-2-decenoil)pirrolidin-2-carboxílico [compuesto 2]

Se disolvió el compuesto 3 (0,84 g, 3 mmol) en metanol (40 ml), y se añadió al mismo una disolución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (4 ml, 4 mmol de NaOH) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 20 horas. Se separó por destilación el disolvente bajo una presión reducida, y luego se disolvió el residuo en agua, y se añadió al mismo una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% para ajustar su pH a aproximadamente 4. Se extrajo la mezcla líquida con diclorometano, se lavó la fase orgánica con agua y disolución saturada de cloruro de

sodio, y después se secó el extracto lavado sobre sulfato de sodio anhidro, para dar un compuesto deseado (0,72 g, 90 %) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

5 Sustancia aceitosa incolora, $C_{15}H_{25}NO_3$ PM 267,4, EM-IE: m/z 268 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,45 (m, 10H), 1,70-2,27 (m, 6H), 3,37-3,63 (m, 2H), 4,23-4,28 y 4,55-4,59 (m, 1H), 6,25 y 5,99 (m, 1H), 6,62-6,71 (m, 1H), 12,30-12,70 (a, 1H).

Ejemplo 4

10 Producción de 3-((E)-2-decenoil)tiazolidina [compuesto 4]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y tiazolidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

15 Sustancia aceitosa incolora, $C_{13}H_{23}NOS$ PM 241, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 264,1443 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{13}H_{23}NOSNa$, 264,1398), RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,22-1,34 (8H, m), 1,46 (2H, m), 2,22 (2H, m), 3,01 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,11 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,83 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,91 (1H, t a), 4,58 (1H, s), 4,65 (1H, s), 6,11 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,96 (1H, dt, J = 15,0, 7,3 Hz).

20 Ejemplo 5 (Referencia, no de acuerdo con la invención)

Producción de 1-((E)-2-decenoil)piperidina [compuesto 5]

25 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y piperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

30 Sustancia aceitosa incolora, $C_{15}H_{27}NO$ PM 237, EM-IE: m/z 237 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22-1,34 (8H, m), 1,42-1,47 (2H, m), 1,54-1,59 (4H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 3,44-3,65 (4H, m), 6,22-6,26 (1H, m), 6,83 (1H, dt, J = 15,1, 7,1 Hz)

Ejemplo 6

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-metilpiperidina [compuesto 6]

35 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-metilpiperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

40 Sustancia aceitosa incolora, $C_{16}H_{29}NO$ PM 251,4, EM-IE: m/z 252 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,93-1,11 (m, 8H), 1,20-1,32 (m, 8H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 3H), 2,12-2,19 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,92-3,11 (m, 1H), 3,96-4,15 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,61 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 7

Producción de 1-((E)-2-decenoil)piperidin-4-ona [compuesto 7]

45 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y piperidin-4-ona como materias primas, para producir un compuesto deseado.

50 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, $C_{15}H_{25}NO_2$ PM 251, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 274,1824 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{15}H_{25}NO_2Na$, 274,1783), RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,22-1,35 (8H, m), 1,47 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,51 (4H, t, J = 6,4 Hz) 3,82-3,97 (4H, m), 6,31 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,97 (1H, dt, J = 15,2, 7,3 Hz).

Ejemplo 8

55 Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-hidroxipiperidina [compuesto 8]

60 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-hidroxipiperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

65 Sustancia aceitosa incolora, $C_{15}H_{27}NO_2$ PM 253,4, EM-IE: m/z 254 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,32 (m, 10H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 9Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-metoxipiperidina [compuesto 9]

5 Se disolvió el compuesto 8 (0,62 g, 2,4 mmol) en THF (10 ml), y se añadió al mismo hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (0,10 g, 2,6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de mezclar durante 15 minutos bajo enfriamiento con hielo, se añadió al mismo yoduro de metilo (0,16 ml, 2,6 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción líquida, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó el extracto lavado sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano:acetato de etilo = 3:2), para dar un compuesto deseado (0,42 g, 65 %) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo claro.

15 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₆H₂₉NO₂ PM 267,4, EM-IE: m/z 268 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,43 (m, 12H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,70-3,88 (m, 2H), 6,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 10

20 Producción de ácido 1-((E)-2-decenoil)piperidin-4-carboxílico [compuesto 10]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 3 usando el compuesto 11 como materia prima, para producir un compuesto deseado.

25 Cristales blancos, p.f. 88 °C-89 °C, C₁₆H₂₇NO₃ PM 281,4, EM-IE: m/z 281 [M]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19-1,31 (m, 8H), 1,32-1,46 (m, 4H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 1H), 3,03-3,16 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 1H), 6,44 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 12,28 (s a, 1H).

30 Ejemplo 11

Producción de éster etílico de ácido 1-((E)-2-decenoil)piperidin-4-carboxílico [compuesto 11]

35 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico e isonipecotato de etilo como materias primas, para producir un compuesto deseado.

40 Sustancia aceitosa incolora, C₁₈H₃₁NO₃ PM 309,4, EM-IE: m/z 309 [M]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,32 (m, 8H), 1,33-1,49 (m, 4H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,92-4,07 (m, 1H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,20-4,28 (m, 1H), 6,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 12

45 Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-dimetilaminopiperidina [compuesto 12]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-dimetilaminopiperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

50 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₇H₃₂N₂O PM 280,5, EM-IE: m/z 281 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13-1,31 (m, 10H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 7H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 4,33-4,41 (m, 1H), 6,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

55 Además, se disolvió un producto aceitoso, compuesto 12, en cloruro de metileno, y se trató con cloruro de hidrógeno-dioxano, para producir clorhidrato de 1-((E)-2-decenoil)-4-dimetilaminopiperidina (cristales, p.f. 185 °C-188 °C).

Ejemplo 13

60 Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-dietilaminopiperidina [compuesto 13]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-dietilaminopiperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

65 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₉H₃₆N₂O PM 308,5, EM-IE: m/z 309 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz,

DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,15-1,31 (m, 10H), 1,36-1,43 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,45 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 6,44 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,61 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

5 Ejemplo 14

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-dietilaminometilpiperidina [compuesto 14]

10 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-(dietilaminometil)piperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

15 Sustancia aceitosa de color rojo claro, C₂₀H₃₈N₂O PM 322,5, EM-IE: m/z 323 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 0,90-0,97 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 3H), 2,10-2,19 (m, 4H), 2,41 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,61 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 15

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(2-dimetilaminoetil)piperidina [compuesto 15]

20 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-(2-dimetilaminoetil)piperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

25 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₉H₃₆N₂O PM 308,5, EM-IE: m/z 309 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,90-1,15 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 10H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,13-2,22 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,60 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 16

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-fenilpiperidina [compuesto 16]

30 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-fenilpiperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

35 Sustancia aceitosa incolora, C₂₁H₃₁NO PM 313, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 336,2330 [M+Na]⁺ (calculado para C₂₁H₃₁NONa, 336,2303), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,22-1,34 (8H, m), 1,46 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,91 (2H, d a), 2,21 (2H, m), 2,66-2,80 (2H, m), 3,15 (1H, t a), 4,14 (1H, d a), 4,84 (1H, d a), 6,29 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,89 (1H, dt, J = 15,0, 7,3 Hz), 7,18-7,24 (3H, m), 7,32 (2H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 17 (Referencia, no de acuerdo con la invención)

Producción de 4-((E)-2-decenoil)morfolina [compuesto 17]

45 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y morfolina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

50 Sustancia aceitosa incolora, C₁₄H₂₅NO₂ PM 239, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 262,1827 [M+Na]⁺ (calculado para C₁₄H₂₅NO₂Na, 262,1783), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,24-1,33 (8H, m), 1,45 (2H, m), 2,20 (2H, m), 3,57 (2H, s a), 3,69 (6H, s a), 6,20 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 7,1 Hz).

Ejemplo 18

Producción de 4-((E)-2-decenoil)tiomorfolina [compuesto 18]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y tiomorfolina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

60 Sustancia aceitosa incolora, C₁₄H₂₅NOS PM 255, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 278,1575 [M+Na]⁺ (calculado para C₁₄H₂₅NOSNa, 278,1555), RMN de ¹H- (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,23-1,33 (8H, m), 1,45 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,63 (4H, s a), 3,83 (2H, s a), 3,92 (2H, s a), 6,20 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,87 (1H, dt, J = 15,2, 7,3 Hz).

Ejemplo 19

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-metilpiperazina [compuesto 19]

5 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-metilpiperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

10 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₅H₂₈N₂O PM 252,4; EM-IE: m/z 253 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,35-1,44 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,22-2,30 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 4H), 6,44 (dt, J_d = 14,0 Hz, J_t = 1,1 Hz, 1H), 6,65 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo 20Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-isopropilpiperazina [compuesto 20]

15 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-isopropilpiperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

20 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₇H₃₂N₂O PM 280,5, EM-IE: m/z 280 [M]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,36-1,42 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 4H), 2,65 (qq, J = 6,5, 6,5 Hz, 1H), 3,44-3,54 (m, 4H), 6,43 (dt, J = 15,0, 1,1 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 21Producción de ácido 3-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]propiónico [compuesto 21]

25 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y diclorhidrato de 3-piperazin-1-il-propionato de etilo (éster etílico del compuesto 21) como materias primas, para producir 3-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]propionato de etilo, y se sometió a saponificación alcalina, para obtener un compuesto deseado como cristales blancos.

30 Cristales blancos, p.f. 53 °C-55 °C, C₁₇H₃₀N₂O₃ PM 310,4, EM-IE: m/z 311 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19-1,31 (m, 8H), 1,35-1,44 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 6H), 2,55-2,61 (m, 2H), 3,43-3,57 (m, 4H), 6,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,65 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 11,70-12,70 (s a, 1H).

35 Además, se disolvieron los cristales de bajo punto de fusión, compuesto 21, en cloruro de metileno, y se trataron con cloruro de hidrógeno-dioxano, para producir clorhidrato de ácido 3-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]propiónico (cristales, p.f. 201 °C-203 °C).

Ejemplo 22Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-[2-(dimetilamino)etil]piperazina [compuesto 22]

45 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina como materiales de partida, para producir el compuesto deseado.

50 Sustancia aceitosa, C₁₈H₃₅N₃O PM 309, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 310,2868 [M+H]⁺ (calculado para C₁₈H₃₆N₃O, 310,2858), RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,27-1,31 (8H, m), 1,45 (2H, a t, J = 7,5 Hz), 2,19 (2H, dt, J = 6,9, 8,0 Hz), 2,32 (6H, s), 2,47 (4H, s a), 2,53 (4H, s), 3,56 (2H, s a), 3,68 (2H, s a), 6,21 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,86 (1H, dt, J = 6,9, 15,2 Hz).

Ejemplo 23Producción de 4-ciclohexil-1-((E)-2-decenoil)piperazina [compuesto 23]

55 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-ciclohexilpiperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

60 Cristales blancos, p.f. 33°-34°C, C₂₀H₃₆N₂O PM 320,5, EM-IE: m/z 320 [M]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,01-1,11 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 4H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,36-1,43 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 4H), 2,13-2,28 (m, 3H), 2,40-2,48 (m, 4H), 3,41-3,53 (m, 4H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,64 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 24

65

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(2-piperidin-1-il-etil)piperazina [compuesto 24]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-[2-(1-piperidinil)etil]piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Cristales blancos, $C_{21}H_{39}N_3O$ PM 349,6, EM-IE: m/z 350 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,32-1,42 (m, 4H), 1,43-1,50 (m, 4H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,27-2,43 (m, 12H), 3,42-3,53 (m, 4H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,64 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 25Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-fenilpiperazina [compuesto 25]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-fenilpiperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Sustancia aceitosa de color rosa, $C_{20}H_{30}N_2O$ PM 314, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 337,2244 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{20}H_{30}N_2ONa$, 337,2256), RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,21-1,36 (8H, m), 1,46 (2H, m), 2,22 (2H, m), 3,18 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,71 (2H, s a), 3,83 (2H, s a), 6,27 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,88-6,96 (4H, m), 7,26-7,30 (2H, m).

Ejemplo 26Producción de 4-bencil-1-((E)-2-decenoil)piperazina [compuesto 26]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y diclorhidrato de 1-bencilpiperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Cristales blancos, p.f. 62 °C-63 °C, $C_{21}H_{32}N_2O$ PM 328,5, EM-IE: m/z 2329 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19-1,31 (m, 8H), 1,35-1,42 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,48-3,57 (m, 4H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,65 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H).

Ejemplo 27Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(2-feniletil)piperazina [compuesto 27]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y diclorhidrato de 1-(2-fenetil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Cristales blancos, p.f. 33 °C-34 °C, $C_{22}H_{34}N_2O$ PM 342,5, EM-IE: m/z 343 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19-1,31 (m, 8H), 1,36-1,44 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,36-2,45 (m, 4H), 2,52 (dd, J = 6,5, 8,3 Hz, 2H), 2,74 (dd, J = 6,5, 8,3 Hz, 2H), 3,46-3,56 (m, 4H), 6,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,66 (dt, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H).

Ejemplo 28Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(4-dimetilaminofenil)piperazina [compuesto 28]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y diclorhidrato de 1-(4-dimetilaminofenil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Cristales de color marrón claro, p.f. 73 °C-74 °C, $C_{22}H_{35}N_3O$ PM 357,5, EM-IE: m/z 357 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,36-1,46 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,87-2,96 (m, 4H), 3,55-3,74 (m, 4H), 6,49 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,64-6,72 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Ejemplo 29Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(piridin-4-il)piperazina [compuesto 29]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(4-piridil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Sustancia aceitosa de color marrón claro, $C_{19}H_{29}N_3O$ PM 315, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 316,2349 $[M+H]^+$ (calculado para $C_{19}H_{30}N_3O$, 316,2383), RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,19-1,35 (10H, m), 1,47 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,49 (1H, s a), 3,39 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,70-3,88 (4H, m), 6,25 (1H, d,

J = 15,0 Hz), 6,67 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,95 (1H, dt, J = 15,0, 7,3 Hz), 8,31 (2H, d, J = 6,4 Hz)

Ejemplo 30

5 Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(piridin-2-il)piperazina [compuesto 30]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(2-piridil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

10 Cristales incoloros, p.f. 59 °C-61 °C, C₁₉H₂₉N₃O PM 315, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 316,2346 [M+H]⁺ (calculado para C₁₉H₂₉N₃O, 316,2383), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,22-1,35 (8H, m), 1,47 (2H, m), 2,22 (2H, m), 3,53 (2H, s a), 3,60-3,71 (4H, m), 3,81 (2H, s a), 6,27 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,64-6,69 (2H, t, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 7,3 Hz), 7,51 (1H, m), 8,20 (1H, m)

15 Ejemplo 31

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina [compuesto 31]

20 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(2-pirimidil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

25 Cristales incoloros, p.f. 93 °C-94 °C, C₁₈H₂₈N₄O PM 316, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 339,2155 [M+Na]⁺ (calculado para C₁₈H₂₉N₄ONa, 339,2161), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,22-1,35 (8H, m), 1,47 (2H, m), 2,23 (2H, m), 3,64 (2H, s a), 3,76 (2H, s a), 3,82-3,88 (4H, m), 6,28 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,54 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 7,4 Hz), 8,33 (2H, d, J = 4,9 Hz).

Ejemplo 32 (Referencia, no de acuerdo con la invención)

Producción de 1-((E)-2-decenoil)azepano [compuesto 32]

30 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 1 usando ácido (E)-2-decenoico y hexametenimina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

35 Sustancia aceitosa de color marrón claro, C₁₆H₂₉NO PM 251, EMAR-ESI (modo de ion positivo): m/z 274,2145 [M+Na]⁺ (calculado para C₁₆H₂₉NONa, 274,2147), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,24-1,33 (8H, m), 1,45 (2H, m), 1,53-1,60 (4H, m), 1,69-1,77 (4H, m), 2,20 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,58 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,22 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,90 (1H, dt, J = 15,6, 7,4 Hz).

Ejemplo 33

40 Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-metil-[1-4]diazepano [compuesto 33]

45 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-metil-1,4-diazepano como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₆H₃₀N₂O PM 266,4, EM-IE: m/z 267 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19-1,31 (m, 8H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,23 y 2,24 (s x 2, 3H), 2,39-2,55 (m, 4H), 3,46-3,58 (m, 4H), 6,34-6,40 (m, 1H), 6,61-6,69 (m, 1H).

50 Ejemplo 34

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(2-dimetilaminoetil)-[1-4]diazepano [compuesto 34]

55 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(2-dimetilaminoetil)-1,4-diazepano como materias primas, para producir un compuesto deseado.

60 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₉H₃₇N₃O PM 323,5, EM-IE: m/z 324 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 4H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 4H), 6,33-6,40 (m, 1H), 6,60-6,69 (m, 1H).

Ejemplo 35

Producción de ácido 2-(1-((E)-2-decenoil)-4-piperidil)acético [compuesto 35]

65

(1) Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (*E*)-2-decenoico y clorhidrato de 2-(4-piperidil)acetato de etilo como materias primas, para producir 2-(1-((*E*)-2-decenoil)-4-piperidil)acetato de etilo (éster etílico del compuesto 35).

- 5 (2) El 2-(1-((*E*)-2-decenoil)-4-piperidil)acetato de etilo se sometió a saponificación alcalina de la misma manera que en el ejemplo 3, para producir un compuesto deseado.

10 Cristales blancos, p.f. 65 °C-66 °C, C₁₇H₂₉NO₃ PM 295,4, EM-IE: m/z 296 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96-1,10 (m, 2H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,36-1,43 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 4H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1G), 6,61 (dt, J_d = 15,0 Hz, J_t = 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 36

15 Producción de ácido 3-(1-((*E*)-2-decenoil)-4-piperidil)propanoico [compuesto 36]

(1) Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (*E*)-2-decenoico y clorhidrato de 3-(4-piperidil)propionato de etilo como materias primas, para producir 3-(1-((*E*)-2-decenoil)-4-piperidil)propionato de etilo (éster etílico del compuesto 36).

- 20 (2) El 3-(1-((*E*)-2-decenoil)-4-piperidil)propionato de etilo se sometió a saponificación alcalina de la misma manera que en el ejemplo 3, para producir un compuesto deseado.

25 Sustancia aceitosa incolora, C₁₈H₃₁NO₃ PM 309,4, EM-IE: m/z 310 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90-1,02 (m, 2H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,36-1,51 (m, 5H), 1,63-1,71 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,35-4,43 (m, 1H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,61 (dt, J_d = 15,0 Hz, J_t = 7,0 Hz, 1H), 12,03 (a, 1H).

Ejemplo 37

30 Producción de 1-((*E*)-2-decenoil)-4-cianopiperidina [compuesto 37]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (*E*)-2-decenoico y piperidin-4-carbonitrilo como materias primas, para producir un compuesto deseado.

35 Sustancia aceitosa incolora, C₁₆H₂₆N₂O PM 262,4, EM-IE: m/z 263 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,20-1,23 (m, 8H), 1,37-1,43 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,14-2,19 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 2H), 6,45 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,65 (dt, J_d = 15,0 Hz, J_t = 7,0 Hz, 1H).

40

Ejemplo 38

Producción de 1-((*E*)-2-decenoil)-4-(4-clorofenil)piperidina [compuesto 38]

- 45 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (*E*)-2-decenoico y 4-(4-clorofenil)piperidina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

50 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₂₁H₃₀ClNO PM 347,9, EM-IE: m/z 348 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 8H), 1,32-1,54 (m, 4H), 1,74-1,83 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,26-2,69 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 6,48 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,65 (dt, J_d = 15,0 Hz, J_t = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

Ejemplo 39

55 Producción de clorhidrato de ácido [4-((*E*)-2-decenoil)piperazin-1-il]acético [compuesto 39]

(1) Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (*E*)-2-decenoico y diclorhidrato de 2-(1-piperazinil)acetato de etilo como materias primas, para producir [4-((*E*)-2-decenoil)piperazin-1-il]acetato de etilo (éster etílico de una forma libre del compuesto 39).

- 60 (2) El [4-((*E*)-2-decenoil)piperazin-1-il]acetato de etilo se sometió a saponificación alcalina de la misma manera que en el ejemplo 3, para producir ácido [4-((*E*)-2-decenoil)piperazin-1-il]acético (una forma libre del compuesto 39).

65 (3) El compuesto obtenido se disolvió en cloruro de metileno y luego se trató con cloruro de hidrógeno-dioxano, para producir un compuesto deseado.

Cristales blancos, p.f. 195 °C (descomposición), $C_{16}H_{29}ClN_2O_3$ PM 332,9, EM-IE: m/z 297 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,33 (m, 8H), 1,38-1,46 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 3,20-3,53 (m, 4H), 3,70-4,10 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 6,48 (d, J = 15,0 Hz, 6,73 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H).

5 Ejemplo 40

Producción de clorhidrato de ácido 4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]butanoico [compuesto 40]

10 (1) Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y diclorhidrato de 4-(1-piperazinil)butirato de etilo como materias primas, para producir 4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]butanoato de etilo (éster etílico de una forma libre del compuesto 40).

15 (2) El 4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]butanoato de etilo se sometió a saponificación alcalina de la misma manera que en el ejemplo 3, para producir ácido 4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]butanoico (una forma libre del compuesto 40).

(3) El compuesto obtenido se disolvió en cloruro de metileno y después se trató con cloruro de hidrógeno-dioxano, para producir un compuesto deseado.

20 Cristales blancos, p.f. 203 °C-205 °C, $C_{18}H_{33}ClN_2O_3$ PM 360,9, EM-IE: m/z 325 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,35-1,43 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26-2,35 (m, 6H), 3,45-3,55 (m, 4H), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,64 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H).

25 Ejemplo 41

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(4-clorofenil)piperazina [compuesto 41]

30 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(4-clorofenil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

35 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, $C_{20}H_{29}ClN_2O$ PM 348,9, EM-IE: m/z 348 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,37-1,45 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 2H), 3,07-3,18 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 4H), 6,51 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,70 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (J = 9,0 Hz, 2H).

Ejemplo 42

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(4-metoxifenil)piperazina [compuesto 42]

40 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(4-metoxifenil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

45 Cristales blancos, p.f. 50 °C-52 °C, $C_{21}H_{32}N_2O_2$ PM 344,5, EM-IE: m/z 344 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,38-1,45 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,68 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

Ejemplo 43

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(4-metilfenil)piperazina [compuesto 43]

50 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(p-tolil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

55 Cristales blancos, p.f. 45 °C-46 °C, $C_{21}H_{32}N_2O$ PM 328,5, EM-IE: m/z 328 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,36-1,45 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 4H), 6,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,69 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

60 Ejemplo 44

Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(4-fluorofenil)piperazina [compuesto 44]

65 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(4-

fluorofenil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

Sustancia aceitosa de color amarillo claro, $C_{20}H_{29}FN_2O$ PM 332,5, EM-IE: m/z 332 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 8H), 1,37-1,45 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H), 6,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,69 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H).

Ejemplo 45

10 Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(2-clorofenil)piperazina [compuesto 45]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 1-(2-clorofenil)piperazina como materias primas, para producir un compuesto deseado.

15 Sustancia aceitosa de color amarillo claro, $C_{20}H_{29}ClN_2O$ PM 348,9, EM-IE: m/z 348 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,38-1,45 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 4H), 3,65-3,75 (m, 4H), 6,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,70 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H).

20 Ejemplo 46

25 Producción de 1-((E)-2-decenoil)-4-(4-hidroxifenil)piperazina [compuesto 46]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y 4-(1-piperazinil)fenol como materias primas, para producir un compuesto deseado.

30 Cristales de color rojo claro, p.f. 85 °C-87 °C, $C_{20}H_{30}N_2O_2$ PM 330,5, EM-IE: m/z 330 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,38-1,40 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 4H), 3,59-3,69 (m, 4H), 6,49 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,63-6,71 (m, 3H), 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 47

35 Producción de ácido 2-[4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]fenoxi]acético [compuesto 47]

(1) Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y diclorhidrato de 2-[4-(1-piperazinil)fenoxi]acetato de etilo como materias primas, para producir 2-[4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]fenoxi]acetato de etilo (éster etílico del compuesto 47).

40 (2) El 2-[4-[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]fenoxi]acetato de etilo se sometió a saponificación alcalina de la misma manera que en el ejemplo 3, para producir un compuesto deseado.

45 Cristales blancos, p.f. 210 °C (descomposición), $C_{22}H_{32}N_2O_4$ PM 388,5, EM-IE: m/z 388 $[M]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21-1,32 (m, 8H), 1,37-1,45 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 4H), 3,60-3,71 (m, 4H), 6,50 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,68 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H).

Ejemplo 48

50 Producción de ácido 4-[[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]metil]benzoico [compuesto 48]

(1) Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (E)-2-decenoico y diclorhidrato de 4-[1-piperazinilmetil]benzoato de metilo como materias primas, para producir 4-[[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]metil]benzoato de metilo (éster metílico del compuesto 48).

55 (2) El 4-[[4-((E)-2-decenoil)piperazin-1-il]metil]benzoato de metilo se sometió a saponificación alcalina de la misma manera que en el ejemplo 3, para producir un compuesto deseado.

60 Cristales blancos, p.f. 114 °C-116 °C, $C_{22}H_{32}N_2O_3$ PM 372,5, EM-IE: m/z 373 $[M+H]^+$, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,35-1,43 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,55 (s, sH), 6,43 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,64 (dt, Jd = 15,0 Hz, Jt = 7,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 12,8 (a, 1H).

Ejemplo 49

65 Producción de ácido 4-[(E)-2-decenil]morfolin-3-carboxílico [compuesto 49]

(1) Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el ejemplo 2 usando ácido (*E*)-2-decenoico y clorhidrato de morfolin-3-carboxilato de metilo como materias primas, para producir 4-[(*E*)-2-decenoil]morfolin-3-carboxilato de metilo (éster metílico del compuesto 49).

(2) El 4-[(*E*)-2-decenoil]morfolin-3-carboxilato de metilo se sometió a saponificación alcalina de la misma manera que en el ejemplo 3, para producir un compuesto deseado.

Sustancia aceitosa de color amarillo claro, C₁₅H₂₅NO₄ PM 283,4, EM-IE: m/z 284 [M+H]⁺, RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22-1,35 (m, 8H), 1,40-1,50 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 2H), 3,10-4,00 (m, 5H), 4,45-4,40 y 5,15-5,18 (m, 2H), 6,05 y 6,23 (d x 2, J = 15,0 Hz, 1H), 6,88-7,02 (m, 1H), 9,00 (a, 1H).

Ejemplo de prueba 1 (evaluación de la acción contra el trastorno nervioso periférico de rata inducido por paclitaxel)

Se evaluaron los efectos de los compuestos de la presente invención para un trastorno nervioso periférico que es un efecto secundario inducido por la administración del agente antineoplásico paclitaxel, tal como hiperestesia incluida alodinia inducida por estímulos mecánicos, que es un dolor intenso inducido por estímulos táctiles que habitualmente no provocan dolores. El compuesto de la presente invención se administró por vía intraperitoneal a ratas como fármaco experimental para realizar una prueba de von Frey.

(1) Preparación de ratas con trastorno nervioso periférico inducido por paclitaxel y administración de fármacos experimentales

Se usaron ratas SD macho de seis semanas de edad (seis ratas por grupo) como animales experimentales y se administró por vía intraperitoneal paclitaxel (2 mg/kg) cada dos días durante cuatro veces en total para preparar ratas con trastorno nervioso periférico inducido por paclitaxel. Durante el periodo de 18-25 días o durante el periodo de 20-27 días después del inicio de la administración de paclitaxel, se administró por vía intraperitoneal el fármaco experimental en una única dosis de 300 μg/kg, y se realizó la siguiente prueba de von Frey.

(2) Prueba de von Frey

Se colocaron las ratas del punto (1) anterior en una jaula acrílica transparente con suelo de malla metálica y se habituaron durante aproximadamente tres minutos, y se midieron los valores umbral de reacción del 50 % frente a los estímulos mecánicos de la pata trasera derecha antes de la administración del fármaco experimental y después de 1 y 5 horas desde el inicio de la administración.

Se realizó la medición usando filamentos de von Frey (fabricados por North Coast Medical Inc.) de acuerdo con los métodos de Chaplan, *et al.* (*Journal of Neuroscience Methods*, 53(1), 55-63, 1994) y Dixon, *et al.* (*Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 20, 441-462, 1980). De ocho filamentos [cargas de estímulo (g): 0,4, 0,6, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 15,0], se inició la prueba a partir del filamento de 2,0 g, se unió el filamento verticalmente a la pata trasera durante de 2 a 3 segundos con una fuerza tal que el filamento se doblaba ligeramente y el caso en el que la pata trasera mostraba una reacción de escape se denominó reacción positiva. El caso en el que la rata escapaba en caso de retirar el filamento también se denominó positivo. Cuando se observó la reacción positiva, se aplicó el estímulo de manera similar con un filamento de una carga más débil, y en ausencia de reacción, se aplicó el estímulo de manera similar con un filamento de una carga más fuerte, y el punto en el que la reacción cambiaba de negativa a positiva o de positiva a negativa se denominó las dos primeras reacciones. Posteriormente, se aplicaron estímulos durante cuatro veces de manera continua mediante el mismo método ascendente/descendente. Se midió un valor umbral de reacción del 50 % para el estímulo mecánico usando la reacción a los seis estímulos en total y luego se calculó la (media) ± (error estándar) para cada grupo. Por cierto, cuando el estímulo alcanzó una carga de 15,0 g sin reacción positiva, o cuando la reacción positiva continuó hasta una carga de 0,4 g, 15,0 g o 0,25 g, se adoptó como cada uno de los valores umbral de reacción del 50 %. Con respecto al valor umbral de reacción del 50 % superior entre los valores umbrales del 50 % después de 1 hora y 5 horas desde la administración de un fármaco experimental, se calculó una tasa de recuperación (%) del valor umbral de reacción del 50 % mediante la siguiente expresión en la que se consideró 15 como valor umbral normal. Un ejemplo de los resultados de la prueba anterior se muestra en la tabla 2.

Tasa de recuperación (%) del valor umbral de reacción del 50 % = [(valor umbral de reacción del 50 % después de 1 hora o 5 horas desde la administración del fármaco experimental) - (valor umbral de reacción del 50 % antes de la administración del fármaco experimental)]/[(valor umbral normal) - (valor umbral de reacción del 50 % antes de la administración del fármaco experimental)] × 100

[Tabla 2]

Fármaco experimental	Tasa de recuperación del valor umbral de reacción del 50 % (%)
----------------------	--

Compuesto 1*	58,2
Compuesto 2	23,5
Compuesto 4	43,7
Compuesto 5*	41,6
Compuesto 6	33,8
Compuesto 7	45,2
Compuesto 8	49,7
Compuesto 9	35,6
Compuesto 10	44,6
Compuesto 12	49,7
Compuesto 13	23,2
Compuesto 14	26,0
Compuesto 15	34,2
Compuesto 16	38,6
Compuesto 17*	30,6
Compuesto 18	48,9
Compuesto 19	19,8
Compuesto 20	26,9
Compuesto 21	34,8
Compuesto 22	29,7
Compuesto 23	33,0
Compuesto 24	49,7
Compuesto 25	55,3
Compuesto 26	24,1
Compuesto 27	69,1
Compuesto 28	20,3
Compuesto 29	42,8
Compuesto 30	22,6
Compuesto 31	22,9
Compuesto 32*	51,1
Compuesto 33	33,4
Compuesto 34	35,5
Compuesto 35	41,2
Compuesto 36	42,0
Compuesto 37	22,4
Compuesto 38	55,5
Compuesto 39	16,6
Compuesto 40	61,6
Compuesto 41	81,5
Compuesto 42	45,8
Compuesto 43	31,3
Compuesto 44	42,6
Compuesto 45	33,3
Compuesto 46	53,7
Compuesto 47	54,5
Compuesto 48	56,4

*: Compuesto de referencia

5 La tabla 2 muestra que los compuestos de la presente invención presentan un efecto de mejora excelente para la hiperestesia inducida por la administración de paclitaxel y, por tanto, tienen una acción de alivio para los efectos secundarios inducidos por la administración de un agente antineoplásico. Además, los compuestos de la presente invención también muestran una excelente acción de mejora de la hiperestesia cuando se usa oxaliplatino de fármacos con un platino de la misma manera que cuando se usa paclitaxel de fármacos con un taxano.

10 Ejemplo de prueba 2 (evaluación de la activación (fosforilación) de MAP cinasa)

Con respecto a los compuestos de la presente invención, se midió la activación de MAP cinasa (ERK 1/2) de acuerdo con una inmunotransferencia de tipo Western de la siguiente manera.

15 Se dispersaron células nerviosas de la corteza cerebral de un feto de rata de 17 días de edad y se cultivaron las células nerviosas durante un día en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 5 %. Se cambió el medio de cultivo por un medio libre de suero (B27 complementado neurobasal; Invitrogen) y se cultivaron las células nerviosas a la densidad de 20 000-40 000 células/cm² en una placa de cultivo recubierta

con poliornitina.

Después de tres días, se añadió el compuesto de la presente invención y se continuó el cultivo durante 30 minutos. Posteriormente, se recuperaron las células en hielo usando una disolución que contenía un inhibidor de fosfatasa en el que se usó tampón Tris-HCl como base. Se cuantificó la concentración de proteína del extracto celular resultante con un kit de ensayo de proteína de BCA (Takara Bio Co., Ltd.), y se sometió determinada cantidad de la proteína (3 µg para la medición de MAP cinasa y 5 µg para la medición de MAP cinasa fosforilada) a electroforesis en gel de poliacrilamida. Se transfirió la proteína desde el gel sometido a electroforesis hasta una membrana de PVDF, y se llevó a cabo inmunotransferencia de tipo Western usando cada uno de un anticuerpo anti-MAP cinasa (Cell Signaling Technology) y un anticuerpo anti-MAP cinasa fosforilada (Cell Signaling Technology) del anticuerpo primario.

Posteriormente, se llevó a cabo la reacción con un anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con fosfatasa alcalina (Promega) del anticuerpo secundario y se dejó que la actividad enzimática desarrollara color, para medir la MAP cinasa (MAPK) y la MAP cinasa fosforilada (pMAPK).

Por cierto, cada uno de los compuestos de la presente invención se disolvió en DMSO al 1 % para ajustar su concentración a 250 µg/ml. Como control, se añadió DMSO al 1 %.

Se calculó la intensidad de la concentración de las bandas del gel sometido a electroforesis y se cuantificó usando Image J (K. K. Bioarts). Se dividió cada uno de los valores numéricos para la MAPK cuando se usaron los compuestos de la presente invención entre el valor numérico para la MAPK del control, y se dividieron los valores numéricos para la pMAPK cuando se usaron los compuestos de la presente invención entre el valor numérico para la pMAPK del control, obteniéndose una proporción de la MAPK cuando se usa cada uno de los compuestos de la presente invención con respecto al control, y una proporción de la pMAPK cuando se usa cada uno de los compuestos de la presente invención con respecto al control. Posteriormente, se dividió la proporción de la pMAPK con respecto al control entre la proporción de la MAPK con respecto al control para obtener una proporción de la pMAPK con respecto a la MAPK. Un ejemplo de los resultados se muestra en las tablas 3-5.

[Tabla 3]

	Proporción de pMAPK con respecto a MAPK
Control	1,00
Compuesto 4	1,47
Compuesto 7	1,62
Compuesto 18	1,28

[Tabla 4]

	Proporción de pMAPK con respecto a MAPK
Control	1,00
Compuesto 6	1,71
Compuesto 14	2,08
Compuesto 20	1,27
Compuesto 23	1,30
Compuesto 24	2,58

[Tabla 5]

	Proporción de pMAPK con respecto a MAPK
Control	1,00
Compuesto 2	1,28
Compuesto 13	1,63
Compuesto 21	1,54
Compuesto 26	1,48
Compuesto 27	1,44

Las tablas 3-5 muestran que los compuestos de la presente invención presentan alta activación (fosforilación) de la MAP cinasa, en comparación con el control, lo que sugiere que tienen una actividad de tipo factor neurotrófico.

Ejemplo de prueba 3. Evaluación de la activación (fosforilación) de MAP cinasa bajo cargas de estrés leve

Como para los compuestos de la presente invención, se midió el nivel de activación de la MAP cinasa (ERK1/2)

usando ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico de la siguiente manera.

(1) Preparación de ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico y administración del fármaco experimental

5 Se sometieron ratones ddY hembra de siete semanas de edad ($n = 8-12$) a los siguientes procedimientos: (A) Se sometieron los ratones a natación forzada durante 15 minutos y luego a cría normal durante dos días. (B) Se sometieron los ratones a cría en una jaula inclinada durante dos días y luego a cría normal durante un día. (C) Se sometieron los ratones a cría durante un día en una jaula cuya alfombra de suelo se había humedecido y luego a cría normal durante un día. (D) Se sometieron los ratones a cría durante un día con una jaula rotatoria a una velocidad de 180 rotaciones/minuto y luego a cría normal durante un día. Además, después de llevarse a cabo un ciclo de (A)-(D), se repitieron (B)-(D) durante dos ciclos. Así, se aplicó estrés a lo largo de tres semanas en total para preparar ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico. Durante ese tiempo, los compuestos de la presente invención disueltos cada uno en PBS o en un disolvente de PBS que contenía, por ejemplo, DMSO se administraron por vía oral una vez al día a lo largo de un periodo de tres semanas.

(2) Mediciones de MAP cinasa y MAP cinasa fosforilada

20 Después de la terminación de los análisis de comportamiento tras las cargas de estrés leve crónico anteriores (prueba de suspensión de la cola y prueba de luz-oscuridad), se extirpó el hipocampo del cerebro. Se colocaron el hipocampo y una muestra alterada (20 mM de tampón Tris-HCl (pH 7,4): tampón RIPA que contenía Nonidet P40 al 1 % [marca comercial registrada], desoxicolato de sodio al 1 %, 2 mM de EDTA, dodecilsulfato de sodio al 0,1 % (SDS), 0,15 M de NaCl, 10 mg/ml de aprotinina, 10 mg/ml de leupeptina, 50 mM de NaF, 1 mM de ortovanadato de sodio, 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF)) en una cantidad 19 veces el peso húmedo del hipocampo en un microtubo (1,5 ml), y se alteró sónicamente la muestra. A continuación, se permitió que el microtubo reposara sobre hielo durante 30 minutos, se centrifugó a $1400 \times g$ durante 15 minutos, para proporcionar el sobrenadante como un extracto proteico. Al extracto proteico se añadieron un tampón de muestra para electroforesis (0,2 M de tampón Tris-HCl (pH 7,2), SDS al 8 %, glicerol al 40 %, azul de bromofenol (BPB)) en una cantidad 1/3 de la del extracto proteico, y 2-mercaptoetanol en una cantidad 1/10 de la del extracto proteico. Se trató térmicamente la mezcla a 95°C durante 5 minutos, y se sometió a electroforesis en SDS con gel de poli(acrilamida) al 10 %.

35 Se sometió tanto la MAP cinasa (MAPK) como la MAP cinasa fosforilada (pMAPK) a análisis de inmunotransferencia, y se sometieron a electroforesis $2\ \mu\text{g}$ o $5\ \mu\text{g}$ de cada proteína extraída del tejido. A continuación, se transfirió la proteína desde el gel hasta una membrana de PVDF. Se bloqueó la membrana de PVDF transferida con una disolución que contenía leche desnatada al 5 %, y se dejó que reaccionara con cada una de las diluciones de 1000 veces de un anticuerpo anti-MAPK y un anticuerpo anti-pMAPK durante la noche a 4°C . A continuación, se dejó que la mezcla de reacción reaccionara con un anticuerpo secundario (anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con fosfatasa alcalina (dilución de 5000 veces)), y finalmente se incubó en una disolución complementada con un sustrato de la fosfatasa alcalina durante varios minutos para permitir el desarrollo de color. Se cuantificó la intensidad de tinción de cada banda y se obtuvo una proporción de pMAPK con respecto a MAPK ($n = 4-7$). En este caso, se realizó la prueba de significación según la prueba de Dunnett.

45 Como resultado de la prueba anterior, la proporción de pMAPK con respecto a MAPK del grupo control de animales normales fue de $1,26 \pm 0,11$, y la misma proporción del grupo control de animales cargados con estrés leve disminuyó significativamente hasta $0,56 \pm 0,04$. Las mismas proporciones en el grupo al que se le administraron los compuestos de la presente invención fueron tales que la del grupo al que se le administró el compuesto 10 ($1000\ \mu\text{g}/\text{kg}$) fue de $1,00 \pm 0,04$, y la del grupo al que se le administró el compuesto 12 ($500\ \mu\text{g}/\text{kg}$) fue de $1,09 \pm 0,04$, mostrando de ese modo que los compuestos de la presente invención aumentaban significativamente la fosforilación de MAPK, que disminuyó en el grupo control de animales cargados con estrés leve, y sugiriendo que tienen una actividad de tipo factor neurotrófico.

Ejemplo de prueba 4. Evaluación de la activación (fosforilación) de CREB bajo cargas de estrés leve

55 Con respecto a los compuestos de la presente invención, se midió el nivel de activación de factor de transcripción CREB (la proporción de CREB fosforilado (pCREB) con respecto a CREB), que desempeña un papel clave en las funciones de células nerviosas y las capacidades de memorización y aprendizaje, cuya ruta de transmisión de señales está ubicada aguas en dirección 3' de MAPK (ERK 1/2) usando los ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico, de la misma manera que en el ejemplo de prueba 3 mencionado anteriormente según la inmunotransferencia de tipo Western ($n = 3$ a 8). Sin embargo, se dejó que los anticuerpos primarios (anticuerpo anti-CREB y anticuerpo anti-pCREB) reaccionaran en diluciones de 1000 veces y se dejó que los anticuerpos secundarios reaccionaran en diluciones de 10 000 veces.

65 Como resultado de la prueba anterior, la proporción de pCREB con respecto a CREB del grupo control de animales normales fue de $0,95 \pm 0,09$, y la misma proporción del grupo control de animales cargados con estrés leve disminuyó significativamente hasta $0,50 \pm 0,07$. Las mismas proporciones en el grupo al que se le administraron los

compuestos de la presente invención fueron tales que la del grupo al que se le administró el compuesto 10 (1000 µg/kg) fue de $0,94 \pm 0,10$, y la del grupo al que se le administró el compuesto 12 (500 µg/kg) fue de $1,08 \pm 0,14$, mostrando de ese modo que los compuestos de la presente invención aumentaban significativamente la proporción de pCREB, que disminuía en el grupo control de animales cargados con estrés leve de la misma manera que el caso de la fosforilación de MAPK, y sugiriendo que tienen una actividad de tipo factor neurotrófico.

Ejemplo de prueba 5. Evaluación de los efectos supresores de los síntomas de depresión que acompañan a cargas de estrés leve

Se administraron los compuestos de la presente invención como fármaco experimental a los ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico del ejemplo de prueba 3(1) mencionado anteriormente, y se sometieron los ratones modelo a la prueba de suspensión de la cola para evaluar los efectos supresores de los síntomas de la depresión. Específicamente, se sujetaron los ratones en una ubicación alejada 1 cm del extremo de la punta de la cola del ratón con una mano, y se mantuvieron a una altura de 10 cm del suelo. Se realizaron las observaciones durante 6 minutos y se midió la longitud del tiempo de inmovilidad, que sirve como un índice de los síntomas de depresión. En este caso, se realizó la prueba de significación según la prueba de Dunnett.

Como resultado de la prueba de suspensión de la cola mencionada anteriormente, el tiempo de inmovilidad del grupo control de animales normales fue de $73,16 \pm 9,20$ segundos, y el tiempo de inmovilidad del grupo control de animales cargado con estrés leve se prolongó significativamente hasta $157,01 \pm 11,97$ segundos. El tiempo de inmovilidad del grupo al que se le administró el compuesto 12 de la presente invención a una dosis de 500 µg/kg fue de $69,26 \pm 16,41$ segundos, mostrando significativamente de ese modo efectos supresores de los síntomas de la depresión. Además, el tiempo de inmovilidad del grupo al que se le administró el compuesto 10 de la presente invención a una dosis de 1000 µg/kg fue de $96,03 \pm 25,24$ segundos, de modo que se encontró algo de supresión de los síntomas de la depresión.

Ejemplo de prueba 6. Evaluación de los efectos supresores de síntomas de ansiedad que acompañan a cargas de estrés leve

Se administraron los compuestos de la presente invención como fármaco experimental a los ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico del ejemplo de prueba 3(1) mencionado anteriormente, y entonces se sometieron los ratones modelo a la prueba de luz-oscuridad para evaluar los efectos supresores de los síntomas de la ansiedad. Específicamente, se usó un aparato rectangular de madera compuesto por una cámara de luz y una cámara de oscuridad que tenía una altura de 50 cm, una longitud de 50 cm, una anchura de 25 cm, se colocó un ratón en la cámara de oscuridad y se dejó que buscara libremente, y después se registró durante 5 minutos el número de veces que invadía la cámara de luz, y el tiempo que permanecía en la cámara de luz. Esta prueba es una prueba para evaluar el nivel de ansiedad del ratón utilizando su característica de la tendencia de los ratones a que les gusten los lugares oscuros, y que permanezcan menos probablemente en lugares iluminados, pero podrían invadir la cámara de luz por un comportamiento de búsqueda debido a curiosidad. En este caso, se llevó a cabo la prueba de significación según la prueba de Dunnett.

Como resultado de la prueba de luz-oscuridad anterior, a diferencia del tiempo de permanencia en la cámara de luz del grupo control de animales normales de $110,74 \pm 5,29$ segundos, el tiempo de permanencia en la cámara de luz del grupo control cargado con estrés leve disminuyó significativamente hasta $74,72 \pm 4,09$ segundos. El tiempo de permanencia en la cámara de luz del grupo al que se le administró el compuesto 12 de la presente invención a una dosis de 500 µg/kg fue de $108,70 \pm 12,06$ segundos, mostrando efectos supresores significativos de los síntomas de la ansiedad. Además, el tiempo de permanencia en la cámara de luz del grupo al que se le administró el compuesto 10 de la presente invención a una dosis de 1000 µg/kg fue de $107,05 \pm 8,29$ segundos, de modo que se encontró inhibición de los síntomas de la ansiedad.

Ejemplo de prueba 7. Evaluación de la acción analgésica contra ratas modelo de osteoartritis

Se realizaron los siguientes experimentos para examinar la acción analgésica del analgésico de la presente invención usando las ratas con osteoartritis (OA) inducida por monoyodoacetato de sodio (MIA) que eran los animales modelo para OA.

(1) Preparación de ratas con OA inducida por MIA

Se midió un valor umbral de reacción del 50 % para el estímulo mecánico de ratas Wistar macho de seis semanas de edad (el método de medición se mencionará posteriormente) y se seleccionó un grupo de control normal. Se administró MIA preparado con solución salina en una única dosis de 300 µg/50 µl en la articulación de la rodilla derecha de las ratas excepto para el grupo control normal, mientras que se administraron 50 µl de solución salina en la articulación de la rodilla izquierda, mediante lo cual se prepararon ratas con OA inducida por MIA. Al grupo de control normal, se le administraron 50 µl de solución salina en las articulaciones de ambas rodillas.

(2) Agrupamiento

Con respecto a las ratas Wistar macho de seis semanas de edad usadas como animales experimentales excepto el grupo de control normal, se midieron sus valores umbral de reacción del 50 % para el estímulo mecánico (el método de medición se mencionará posteriormente) y los pesos corporales después de 24 días desde la administración de MIA mencionada en (1) y luego se organizaron 3 grupos, es decir, un grupo de control normal, un grupo de control de inicio y un grupo al que se le administra fármaco experimental, seis ratas por grupo.

(3) Administración del fármaco experimental

Se preparó una disolución de fármaco experimental (100 µg/ml) usando cada uno de los compuestos de la presente invención como fármaco experimental, usando una solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía dimetilsulfóxido al 0,1 % en volumen (DMSO).

Inmediatamente después del agrupamiento (después de 14 días desde la administración de MIA), se administró por vía intraperitoneal una disolución de fármaco experimental en una única dosis de 500 µg/kg a un grupo al que se le administra fármaco experimental. Además, al grupo de control normal y al grupo de control de inicio, se les administró por vía intraperitoneal en una única dosis PBS que contenía DMSO al 0,1 % en volumen.

(4) Resultados de las mediciones de los valores umbral de reacción del 50 % para el estímulo mecánico (prueba de von Frey)

Se realizó la prueba de von Frey de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1 (2), y se calculó la tasa de recuperación (%) de los valores umbral de reacción del 50 % contra hiperalgesia de OA inducida por la administración de MIA. Se muestra un ejemplo de los resultados en la tabla 6.

[Tabla 6]

Fármaco de prueba	Tasa de recuperación del umbral de reacción del 50 % (%)
Compuesto 1*	24,2
Compuesto 5*	35,8
Compuesto 22	13,2
Compuesto 25	18,9

*: Compuesto de referencia

Como es evidente a partir de la tabla 6, los compuestos de la presente invención mostraron efectos supresores contra hiperalgesia de OA inducida por la administración de MIA, sugiriendo de ese modo su utilidad como analgésico.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Como es evidente a partir de los resultados de las pruebas farmacológicas mencionados anteriormente, se observó que los compuestos de la presente invención tenían excelentes efectos terapéuticos contra la hiperalgesia contra el estímulo mecánico inducido en ratas mediante la administración de un agente antineoplásico. Por tanto, los compuestos de la presente invención son eficaces como agente para prevenir o tratar trastornos nerviosos periféricos inducidos por agentes antineoplásicos, tal como parestesia (como entumecimiento de las extremidades de humanos y animales) e hiperalgesia (como dolores), de modo que los compuestos son muy útiles.

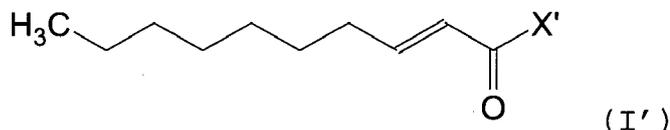
Además, en las evaluaciones que usan las células nerviosas cultivadas de corteza cerebral de rata y el hipocampo de los ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico, los compuestos mostraron una excelente acción de fosforilación de MAP cinasa y acción de fosforilación de CREB (actividad de tipo factor neurotrófico). Además, en diversas pruebas que usan los ratones modelo de depresión inducida por estrés leve crónico, se mostraron acciones de mejora de los síntomas de la depresión o los síntomas de la ansiedad. Por tanto, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para, por ejemplo, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuropatía diabética, depresión, glaucoma y trastorno del espectro autista, y agentes reparadores para lesión de la médula espinal.

Además, los compuestos de la presente invención tienen excelentes efectos analgésicos y efectos supresores para hiperalgesia, en los experimentos con animales que usan ratas con OA inducida por MIA, que son modelos de OA. Por tanto, los compuestos de la presente invención son muy útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para diversas enfermedades dolorosas, incluyendo, por ejemplo, dolores inducidos por OA.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un derivado del ácido trans-2-decenoico de fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en el que X' es:

- 10 (a) un 1-pirrolidilo sustituido con carboxilo o alcóxicarbonilo,
- (b) un 3-tiazolidilo,
- 15 (c) un piperidino sustituido con alquilo, oxo, hidroxilo, alcóxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, fenilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, ciano o halógenofenilo,
- (d) una tiomorfolina,
- 20 (e) un 1-piperazilo opcionalmente sustituido con alquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquilo, piperidinoalquilo, fenilalquilo, piridilo, pirimidilo, carboxifenilalquilo o alcóxicarbonilfenilalquilo,
- 25 (f) un 1-piperazilo sustituido con un fenilo que puede estar sustituido con alquilamino, halógeno, alcóxilo, alquilo, hidroxilo, carboxialcoxilo o alcóxicarbonilalcóxilo,
- (g) un 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido con alquilo o alquilaminoalquilo, o
- (h) una carboximorfolina.
- 30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X' es un 1-pirrolidilo sustituido con carboxilo o alcóxicarbonilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X' es un 3-tiazolidilo, una tiomorfolina o una carboximorfolina.
- 35 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X' es un piperidino sustituido con alquilo, oxo, hidroxilo, alcóxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquilamino, alquilaminoalquilo, fenilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, ciano o halógenofenilo.
- 40 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X' es un 1-piperazilo opcionalmente sustituido con alquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquilo, piperidinoalquilo, fenilalquilo, piridilo, pirimidilo, carboxifenilalquilo o alcóxicarbonilfenilalquilo.
- 45 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X' es un 1-piperazilo sustituido con un fenilo que puede estar sustituido con alquilamino, halógeno, alcóxilo, alquilo, hidroxilo, carboxialcoxilo o alcóxicarbonilalcóxilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X' es un 1,4-diazepanilo que puede estar sustituido con alquilo o alquilaminoalquilo.
- 50 8. Un agente farmacéutico que comprende, como principio activo, al menos un compuesto como se define en la reivindicación 1.
9. El agente farmacéutico de la reivindicación 8, que es un agente profiláctico o terapéutico para trastornos nerviosos periféricos inducidos por la administración de un fármaco que comprende al menos un agente antineoplásico.
- 55 10. El agente farmacéutico de la reivindicación 8, que es un agente profiláctico o agente terapéutico para enfermedades neurodegenerativas.
- 60 11. El agente farmacéutico de la reivindicación 8, que es un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades mentales.
12. El agente farmacéutico de la reivindicación 11, en el que las enfermedades mentales son depresión,

trastornos de ansiedad (neurosis) o trastorno del espectro autista.

13. El agente farmacéutico de la reivindicación 8, que es un analgésico contra enfermedades dolorosas.
- 5 14. El agente farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 8-13, que se selecciona de una preparación inyectable, una preparación oral y un agente externo.