

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 785**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2016 PCT/JP2016/055814**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16136944**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2016 E 16755688 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3263565**

54 Título: **Derivado de amina cíclica y utilización farmacéutica del mismo**

30 Prioridad:

27.02.2015 JP 2015038809

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

26.02.2020

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**ARAI TADAMASA;
MORITA YASUHIRO;
UDAGAWA SHUJI;
ISEKI KATSUHIKO y
IZUMIMOTO NAOKI**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 744 785 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de amina cíclica y utilización farmacéutica del mismo

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un derivado de amina cíclica y a la utilización farmacéutica del mismo.

Estado de la técnica anterior

10 El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño de tejido real o potencial. El dolor se clasifica, según la causa, en dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicógeno. Como dolor causado por una causa desconocida, se conoce el síndrome de fibromialgia.

15 El dolor neuropático es un dolor patológico causado por una disfunción del sistema nervioso periférico o central, de forma más específica, el dolor causado, por ejemplo, por daño directo y opresión del tejido del nervio a pesar de que no haya estímulo nociceptivo en un nociceptor. Como agente terapéutico para el dolor neuropático, se utiliza un anticonvulsivo, un antidepresivo, un fármaco ansiolítico o un fármaco antiepiléptico (gabapentina, pregabalina o similar).

20 El síndrome de fibromialgia es un trastorno en el que el dolor sistémico es el síntoma principal y los síntomas neuropsiquiátricos y neurovegetativos son los síntomas secundarios. Como agentes terapéuticos para el síndrome de fibromialgia, se utilizan principalmente pregabalina, que ha sido autorizada en los Estados Unidos y Japón, duloxetina y milnaciprán, que han sido autorizados en los Estados Unidos. Además, se utilizan fármacos que no han sido autorizados como agente terapéutico para el síndrome de fibromialgia, es decir, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un compuesto opioideo, un antidepresivo, un anticonvulsivo y un fármaco antiepiléptico. Sin embargo, generalmente se dice que los agentes antiinflamatorios no esteroideos y los compuestos opioideos tienen un efecto terapéutico bajo (bibliografía no de patente 1).

30 Además de ésta, la bibliografía de patente 1 da a conocer que piperidinas sustituidas tienen una actividad cardiotónica. La bibliografía de patente 2 da a conocer que los derivados de imidazol tienen un efecto inhibidor de FXa. La bibliografía de patente 3 sugiere que las piperidinas sustituidas tienen una eficacia como fármaco potencial contra el sobrepeso o la obesidad. La bibliografía de patente 4 da a conocer que un derivado de imidazol tiene una acción analgésica.

35 Listado de citas

Bibliografías de patente

40 Bibliografía de patente 1: Patente francesa 2567885
Bibliografía de patente 2: Patente JP (Kokai) No. 2006-008664
Bibliografía de patente 3: Patente internacional WO 2003/031432
Bibliografía de patente 4: Patente internacional WO 2013/147160

45 Bibliografía no de patente

Bibliografía no de patente 1: Pain and Therapy, vol. 2, pág. 87-104, 2013

Características de la invención

50 Problema técnico

Sin embargo, la terapia con un agente terapéutico convencional para el dolor neuropático se asocia con frecuencia altamente con efectos secundarios para el sistema nervioso central (por ejemplo, mareos, náuseas o vómitos). Para permitir la administración prolongada, se ha deseado el desarrollo de un agente terapéutico novedoso para el dolor neuropático.

60 Incluso la pregabalina, la duloxetina y el milnaciprán, que han sido autorizados como agentes terapéuticos para el síndrome de fibromialgia, fallan a la hora de proporcionar un efecto terapéutico clínicamente satisfactorio contra el síndrome de fibromialgia y su eficacia como fármaco varía de forma significativa entre pacientes. En el contexto, se ha deseado encarecidamente el desarrollo de un agente terapéutico novedoso para el síndrome de fibromialgia que tenga una actividad farmacológica potente y que ejerza un efecto terapéutico sobre una amplia variedad de pacientes.

65 Nótese que, la bibliografía de patente 1 sugiere que las piperidinas sustituidas que se describen en la misma tienen una eficacia para la migraña y la bibliografía de patente 4 da a conocer que el derivado de imidazol que se describe

en la misma tiene una acción analgésica. Sin embargo, no se da a conocer ni la divulgación del propio compuesto que tiene una acción analgésica y que ha descubierto la presente solicitud ni la sugerencia de la relación de una acción analgésica con una estructura química. La bibliografía de patente 2 que describe derivados de imidazol y la bibliografía de patente 3 que describe piperidinas sustituidas ni dan a conocer ni sugieren el potencial de la acción analgésica que tienen estos compuestos.

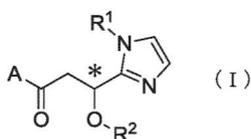
En las circunstancias, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un compuesto que tenga una acción analgésica para el dolor, en particular, el dolor neuropático y/o el síndrome de fibromialgia.

Solución al problema

Los inventores de la presente invención llevaron a cabo estudios de forma exhaustiva con el objetivo de solucionar los problemas mencionados anteriormente. Como resultado, descubrieron un derivado de amina cíclica que tenía un efecto analgésico fuerte contra el dolor, en particular, el dolor neuropático y/o el síndrome de fibromialgia.

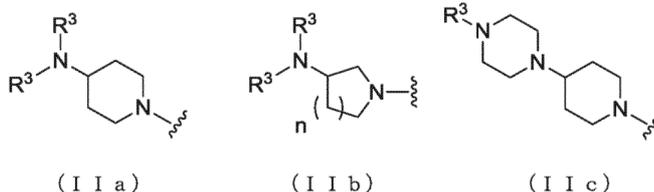
De forma más específica, la presente invención da a conocer un derivado de amina cíclica representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[Fórmula 1]



en la que el carbono marcado con * es un carbono asimétrico, y A representa un grupo representado por una fórmula general (IIa), (IIb) o (IIc),

[Fórmula 2]



en la que R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, cada R³ representa, independientemente, un grupo metilo o un grupo etilo, y n representa 1 o 2.

En el derivado de amina cíclica mencionado anteriormente, es preferente que A sea un grupo representado por la fórmula general (IIa), en la que R¹ es, de forma más preferente, un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor; y de forma adicionalmente preferente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo. La acción analgésica se puede potenciar mediante la definición, tal como se ha mencionado anteriormente.

En el derivado de amina cíclica anterior, es preferente que A sea un grupo representado por la fórmula general (IIb) o (IIc), en la que R¹ es, de forma más preferente, un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor, y de forma adicionalmente preferente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo. La acción analgésica se puede potenciar mediante la definición, tal como se ha mencionado anteriormente.

En el derivado de amina cíclica anterior, es preferente que A sea un grupo representado por la fórmula general (IIa) y que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S, en la que R¹ es, de forma más preferente, un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor y de forma adicionalmente preferente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo. La acción analgésica se puede potenciar adicionalmente mediante la definición, tal como se ha mencionado anteriormente.

La presente invención también da a conocer un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general anterior (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

El medicamento es, de forma preferente, un agente analgésico y, de forma particularmente preferente, un agente terapéutico para el dolor neuropático o un agente terapéutico para el síndrome de fibromialgia.

5 La presente invención también da a conocer una composición farmacéutica que contiene un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y, por ejemplo, un excipiente farmacológicamente aceptable.

10 La presente invención también da a conocer un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para utilización como un medicamento.

15 La presente invención también da a conocer un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento del dolor. El dolor es, de forma preferente, dolor neuropático o síndrome de fibromialgia.

La presente invención también da a conocer un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento del dolor. El dolor es, de forma preferente, dolor neuropático o síndrome de fibromialgia.

20 La presente invención también da a conocer un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para utilización en la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor. El dolor es, de forma preferente, dolor neuropático o síndrome de fibromialgia.

25 El derivado de amina cíclica, según la presente invención, puede utilizarse en un procedimiento para el tratamiento del dolor que no está dentro del alcance de las reivindicaciones mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo. El dolor es, de forma preferente, dolor neuropático o síndrome de fibromialgia.

30 Efectos ventajosos de la invención

El derivado de amina cíclica de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto analgésico potente contra el dolor, en particular, el dolor neuropático y el síndrome de fibromialgia.

35 Descripción breve de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 1 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

40 La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 2 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 3 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

45 La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 4 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 5 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

50 La figura 7 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 8 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

La figura 8 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 9 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

55 La figura 9 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 10 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

La figura 10 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 11 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

60 La figura 11 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 12 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

La figura 12 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 13 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

65 La figura 13 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 11 en un modelo de fibromialgia de rata (administración oral).

La figura 14 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo comparativo 1 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón en comparación con el efecto del compuesto del ejemplo 11 que se muestra en la figura 10 (administración oral).

La figura 15 es un gráfico que muestra los efectos de los compuestos de los ejemplos comparativos 3 a 6 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón en comparación con el efecto del compuesto del ejemplo 11 que se muestra en la figura 10 (administración oral).

La figura 16 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo comparativo 1 en modelos de fibromialgia de rata en comparación con el efecto del compuesto del ejemplo 11 que se muestra en la figura 13 (administración oral).

La figura 17 es un gráfico que muestra las curvas de concentración plasmática-tiempo del compuesto del ejemplo 11 en monos *cynomolgus* (administración intravenosa y administración oral).

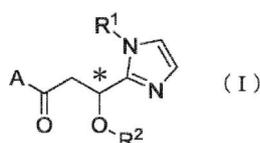
La figura 18 es un gráfico que muestra las curvas de concentración plasmática-tiempo del compuesto del ejemplo comparativo 2 en monos *cynomolgus* (administración intravenosa y administración oral).

Descripción de las realizaciones

Los siguientes términos utilizados en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se definen de la siguiente manera.

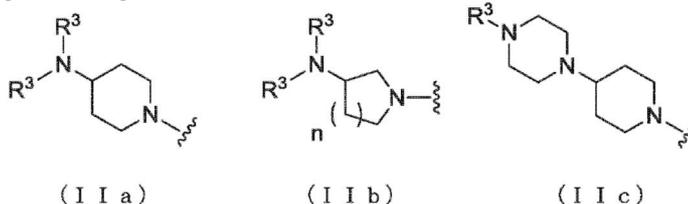
Se caracteriza porque el derivado de amina cíclica de la presente invención se representa por la siguiente fórmula general (I).

[Fórmula 3]



en la que el carbono marcado con * es un carbono asimétrico, y A representa un grupo representado por una fórmula general (IIa), (IIb) o (IIc),

[Fórmula 4]



en la que R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, cada R³ representa, independientemente, un grupo metilo o un grupo etilo, y n representa 1 o 2.

En el derivado de amina cíclica anterior, es preferente que A sea un grupo representado por la fórmula general (IIa); y R¹ es, de forma preferente, un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor y, de forma más preferente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

En el derivado de amina cíclica anterior, es preferente que A sea un grupo representado por la fórmula general (IIb) o (IIc), en la que R¹ es, de forma preferente, un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor; y, de forma más preferente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

En el derivado de amina cíclica anterior, es preferente que A sea un grupo representado por la fórmula general (IIa) y que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S, en la que R¹ es, de forma preferente, un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor; y, de forma más preferente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono y cada R³ representa, independientemente, un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono y cada R³ representa, independientemente, un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), R¹ representa un grupo metilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene 2 átomos de carbono y R³ representa un grupo metilo. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIb), R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, cada R³ representa, independientemente, un grupo metilo o un grupo etilo, y n representa 1 o 2. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIb), R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, cada R³ representa, independientemente, un grupo metilo o un grupo etilo, y n representa 1 o 2. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIb), R¹ representa un grupo metilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene 2 átomos de carbono, R³ representa un grupo metilo, y n representa 1 o 2. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIc), R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono y R³ representa un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIc), R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono y R³ representa un grupo metilo o un grupo etilo. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

En una realización del derivado de amina cíclica anterior de la presente invención, A es un grupo representado por la fórmula general (IIc), R¹ representa un grupo metilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene 2 átomos de carbono y R³ representa un grupo metilo. En esta realización, es preferente que la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * sea S.

El "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "grupo metilo o grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de halógeno" se refiere a un grupo metilo o un grupo etilo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno están sustituidos, independiente y opcionalmente, con un átomo de halógeno, tal como se ha mencionado anteriormente. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo metilo o un grupo etilo, o un grupo difluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

El "grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono" se refiere a un grupo obtenido mediante el enlace de un grupo hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono a un grupo carbonilo. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo acetilo, un grupo n-propionilo, un grupo n-butililo, un grupo isobutililo o un grupo valerilo.

Entre los ejemplos específicos de un compuesto preferente como un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior (en lo sucesivo, denominado un derivado de amina cíclica (I)) que se muestra en la tabla 1-1 y la tabla 1-2; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

[Tabla 1-1]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

[Tabla 1-2]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

Nótese que, cuando el derivado de amina cíclica (I) tiene isómeros, tales como enantiómeros y estereoisómeros, cualquiera de los isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el derivado de amina cíclica (I). Además, cuando a veces se forman isómeros conformacionales, dichos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el derivado de amina cíclica (I). Un isómero deseado se puede obtener mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo. Por ejemplo, cuando un enantiómero de un derivado de amina cíclica (I) está presente, el enantiómero separado del derivado de amina cíclica (I) se incluye en el derivado de amina cíclica (I).

5

Un enantiómero deseado se puede obtener mediante un medio conocido (por ejemplo, se utiliza un intermedio sintético ópticamente activo o se somete una mezcla racémica de producto final a un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo (por ejemplo, resolución óptica)).

10

Un profármaco o una sal farmacológicamente aceptable de un derivado de amina cíclica (I) también se incluye en la presente invención. El profármaco de un derivado de amina cíclica (I) se refiere a un compuesto, que se convierte enzimática o químicamente en el derivado de amina cíclica (I) *in vivo*. La forma activa de un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) es el derivado de amina cíclica (I); sin embargo, un profármaco del derivado de amina cíclica (I) puede tener actividad por sí mismo.

15

Como el profármaco de un derivado de amina cíclica (I), por ejemplo, se puede mencionar un compuesto obtenido mediante alquilación, fosforilación o boración de un grupo hidroxilo del derivado de amina cíclica (I). Estos compuestos se pueden sintetizar, cada uno, a partir de un derivado de amina cíclica (I), según un procedimiento conocido.

20

Un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) se puede convertir en el derivado de amina cíclica (I) en las condiciones fisiológicas que se describen en bibliografías conocidas ("Development of pharmaceutical products", Hirokawa-Shoten Ltd., vol. 7, pág. 163 a 198, 1990, y Progress in Medicine, vol. 5, pág. 2157 a 2161, 1985).

25

Nótese que, cuando el derivado de amina cíclica (I) tiene isómeros, tales como enantiómeros y estereoisómeros, cualquiera de los isómeros y mezclas de los mismos se incluye en el derivado de amina cíclica (I). Además, cuando

a veces se forman isómeros conformacionales, dichos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el derivado de amina cíclica (I). Un isómero deseado se puede obtener mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo. Por ejemplo, cuando un enantiómero de un derivado de amina cíclica (I) está presente, el enantiómero separado del derivado de amina cíclica (I) se incluye en el derivado de amina cíclica (I).

5 Un enantiómero deseado se puede obtener mediante un medio conocido (por ejemplo, se utiliza un intermedio sintético ópticamente activo o una mezcla racémica de producto final se somete a un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo (por ejemplo, resolución óptica)).

10 También se da a conocer un profármaco o una sal farmacológicamente aceptable de un derivado de amina cíclica (I) pero no está dentro del alcance de las reivindicaciones. El profármaco de un derivado de amina cíclica (I) se refiere a un compuesto, que se convierte enzimática o químicamente en el derivado de amina cíclica (I) *in vivo*. La forma activa de un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) es el derivado de amina cíclica (I); sin embargo, un profármaco del derivado de amina cíclica (I) puede tener actividad por sí mismo.

15 Como el profármaco de un derivado de amina cíclica (I), por ejemplo, se puede mencionar un compuesto obtenido mediante alquilación, fosforilación o boración de un grupo hidroxilo del derivado de amina cíclica (I). Estos compuestos se pueden sintetizar, cada uno, a partir de un derivado de amina cíclica (I), según un procedimiento conocido.

20 Un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) se puede convertir en el derivado de amina cíclica (I) en las condiciones fisiológicas que se describen en bibliografías conocidas ("Development of pharmaceutical products", Hirokawa-Shoten Ltd., vol. 7, pág. 163 a 198, 1990, y Progress in Medicine, vol. 5, pág. 2157 a 2161, 1985).

25 Como el grupo protector de un grupo amino se puede mencionar, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, grupo acetilo), un grupo benzoilo, un grupo alquiloxicarbonilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo benciloicarbonilo), un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo bencilo) o un grupo ftaloilo.

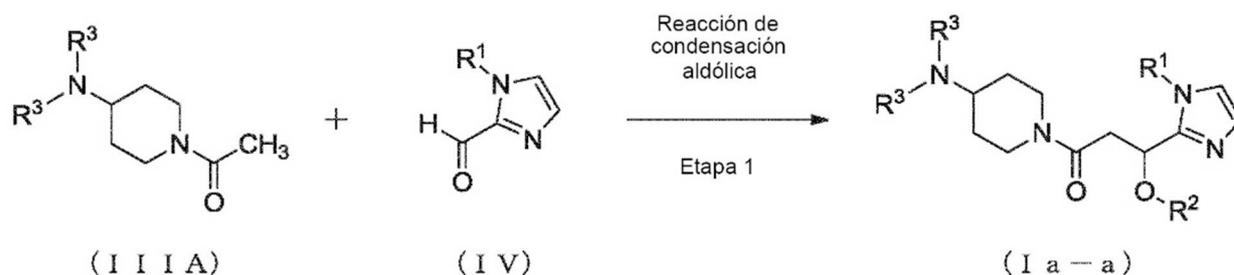
30 Como el grupo protector de un grupo carboxilo se puede mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo o grupo terc-butilo) o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo bencilo).

35 La eliminación de un grupo protector, que varía dependiendo del tipo de grupo protector, se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento similar al mismo.

1. Producción del compuesto (Ia):

40 1-1. Procedimiento de producción para el compuesto (Ia-a):

[Fórmula 5]



45 en las que los símbolos de referencia individuales son iguales a los que se han definido anteriormente.

(Etapa 1)

50 Se puede obtener un compuesto (Ia-a), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), por ejemplo, mediante la reacción de condensación aldólica de un compuesto (III A) y un compuesto (IV) en presencia de una base.

55 Como el compuesto (III A) y el compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, éstos se pueden sintetizar, por ejemplo, según los procedimientos de producción que se describirán a continuación.

Como la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

5 La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIA) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

La cantidad del compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIA) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

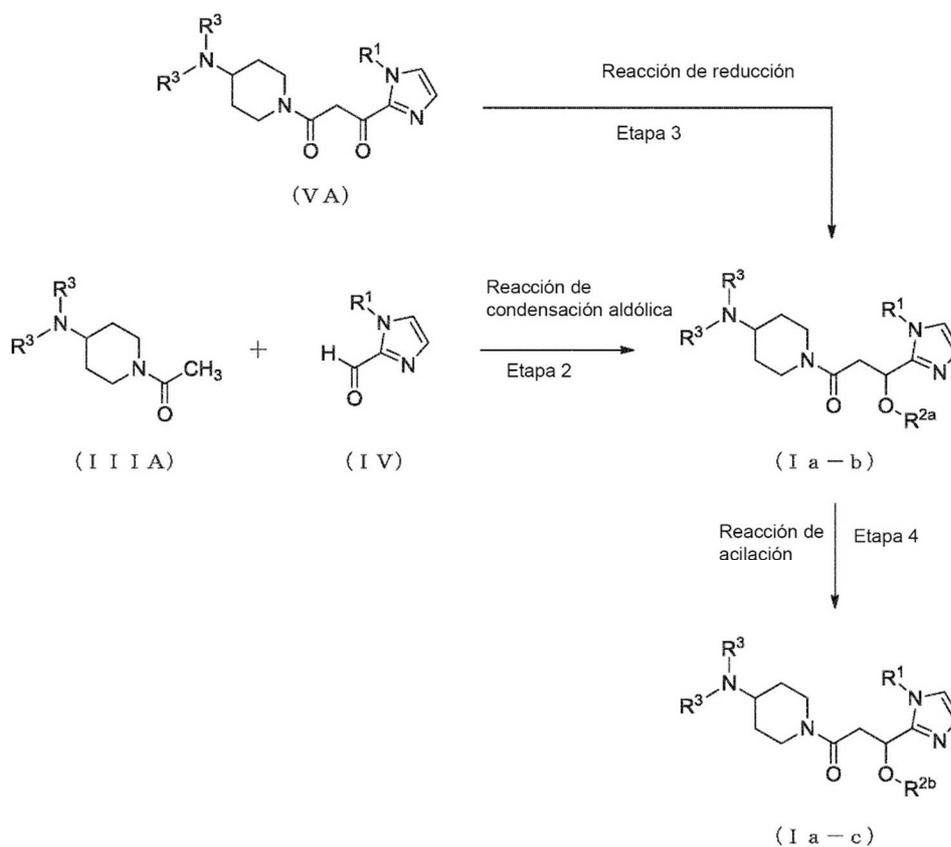
10 La reacción de condensación aldólica se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar un disolvente mezcla de los mismos.

15 En la reacción de condensación aldólica, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

20 En la reacción de condensación aldólica, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

1-2. Procedimiento de producción para los compuestos (Ia-b) y (Ia-c):

[Fórmula 6]



25 en la que R^{2a} representa un átomo de hidrógeno, R^{2b} representa un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y otros símbolos de referencia son iguales que los que se han definido anteriormente.

30 (Etapa 2)

Un compuesto (Ia-b), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIa) y R^2 es un átomo de hidrógeno, se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de condensación aldólica entre el compuesto (IIIA) y el compuesto (IV) en presencia de una base.

35

Como el compuesto (IIIA) y el compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, éstos se pueden sintetizar, por ejemplo, según los procedimientos de producción que se describirán a continuación.

- 5 Como la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIA) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

- 10 La cantidad del compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIA) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

- 15 La reacción de condensación aldólica se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar un disolvente mezcla de los mismos.

- 20 La temperatura de reacción de la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de condensación aldólica, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

- 25 (Etapa 3)

Un compuesto (Ia-b), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIa) y R² es un átomo de hidrógeno, se puede obtener mediante reacción de reducción de un compuesto (VA).

- 30 El compuesto (VA) para utilizarse en la reacción de reducción se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción que se describirá a continuación.

- 35 Como el agente reductor para utilizarse en la reacción de reducción se puede mencionar, por ejemplo, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio aluminio, hidruro de litio trietilo, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio o un complejo de borano.

La cantidad del agente reductor para utilizarse en la reacción de reducción es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (VA) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

- 40 La reacción de reducción se lleva a cabo, de forma general, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo, tal como octano, hexano, benceno o tolueno; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico o éter dietílico del etilenglicol; o un alcohol, tal como metanol, etanol o 2-propanol. Se puede utilizar un disolvente mezcla de los mismos.

En la reacción de reducción, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -78 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 100 °C.

- 50 En la reacción de reducción, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

(Etapa 4)

- 55 Un compuesto (Ia-c), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIa) y R² es un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de acilación de un compuesto (Ia-b) utilizando un agente de acilación, tal como un haluro de un ácido carboxílico que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un anhídrido de ácido de un ácido carboxílico que tiene de 2 a 5 átomos de carbono en presencia de una base.

- 60 En la reacción de acilación, se pueden utilizar un compuesto (Ia-b) y una sal del mismo. Como la sal en el presente documento, se puede mencionar, por ejemplo, la misma sal como una sal farmacológicamente aceptable, tal como se ha mencionado anteriormente.

- 65 Como la base para utilizarse en la reacción de acilación, se puede mencionar, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina o N,N-dimetilaminopiridina.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol de un compuesto (Ia-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

- 5 Como el agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La cantidad del agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (Ia-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

- 10 La reacción de acilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. Se selecciona, de forma adecuada, un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar un disolvente mezcla de los mismos. Cuando una amina aromática, tal como piridina, se selecciona como el disolvente, se puede llevar a cabo una reacción de acilación en ausencia de una base.

- 15 La temperatura de reacción de la reacción de acilación es, de forma preferente, de -40 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -20 °C a 80 °C.

- 20 El tiempo de reacción de la reacción de acilación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

- 25 1-3. Etapas de formación de sal de los compuestos (Ia-a), (Ia-b) y (Ia-c):

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (Ia-a), (Ia-b) y (Ia-c) se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacciones de formación de sal del compuesto (Ia-a), (Ia-b) o (Ia-c) con un ácido.

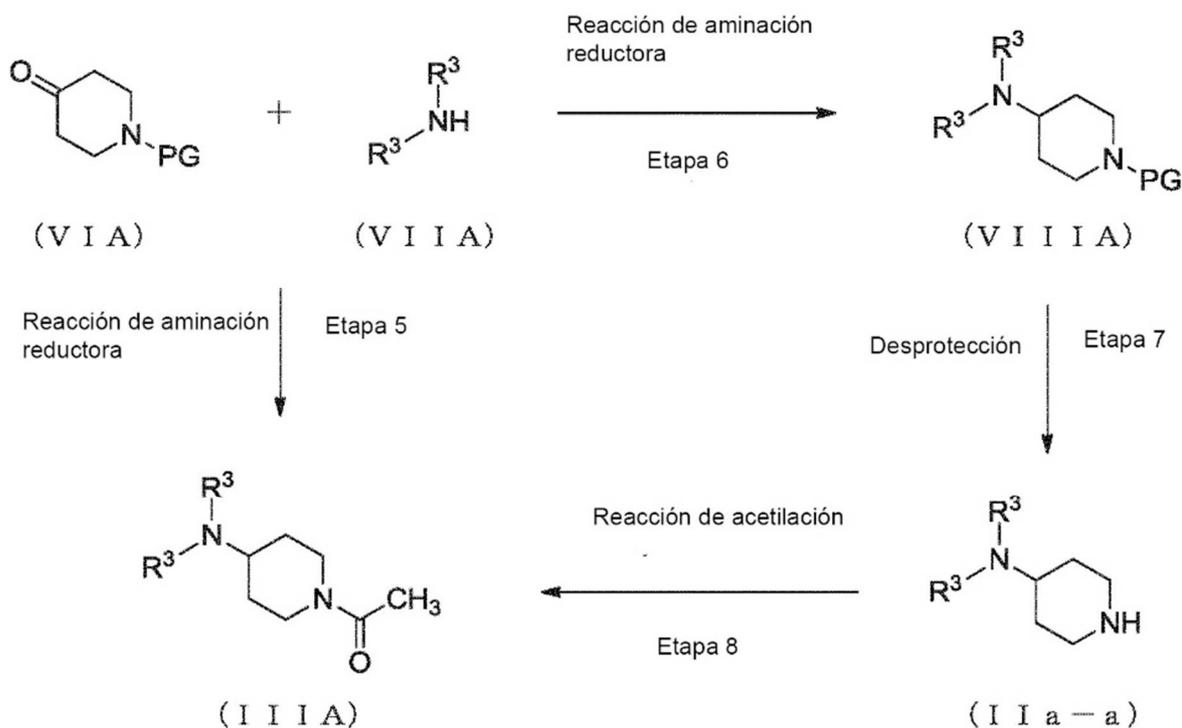
- 30 Como el ácido para utilizarse para una reacción de formación de sal se puede mencionar, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico; o un ácido orgánico, tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido xinafoico, ácido pamoico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido cinámico.

- 35 Una reacción de formación de sal se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o 2-propanol; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o éter dimetílico del etilenglicol; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido; un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo; una cetona, tal como acetona o 2-butanona; un éster, tal como acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de n-butilo; o agua. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

40

2. Producción del compuesto (IIIA):

[Fórmula 7]



5

en la que PG representa un grupo protector y otros símbolos de referencia son iguales que los definidos anteriormente.

10 (Etapa 5)

Se puede obtener un compuesto (IIIA) mediante la reacción de aminación reductora entre un compuesto (VIA) en el que PG es un grupo acetilo y un compuesto (VIIA).

15 Como el compuesto (VIA) y el compuesto (VIIA) para utilizarse en la reacción de aminación reductora, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado.

La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo mediante un procedimiento conocido (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, vol. 68, pág. 770-779, 2003) o un procedimiento similar al mismo.

20

(Etapa 6)

Un compuesto (VIII A) se puede obtener mediante la reacción de aminación reductora entre un compuesto (VIA) y un compuesto (VIIA).

25

Como el compuesto (VIA) y el compuesto (VIIA) para utilizarse como reacción de aminación reductora, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo, según un procedimiento conocido (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, vol. 68, pág. 770-779, 2003) o un procedimiento similar al mismo.

30

(Etapa 7)

Se puede obtener un compuesto (II a - a) mediante la desprotección de un compuesto (VIII A).

35

La eliminación de un grupo protector, que varía dependiendo del tipo de grupo protector, se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento similar al mismo.

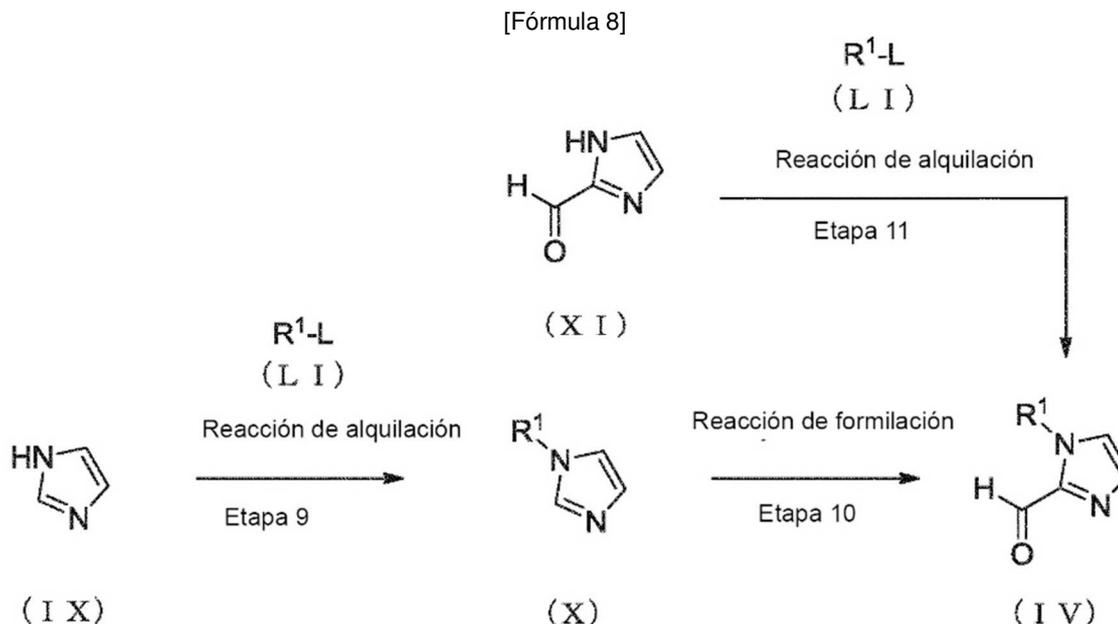
(Etapa 8)

Un compuesto (IIIA) se puede obtener mediante la reacción de acetilación de un compuesto (IIa-a).

5 La reacción de acetilación se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento similar al mismo.

3. Producción de un compuesto (IV):

10



en la que L representa un grupo saliente y otros símbolos de referencia individuales son iguales que los definidos anteriormente.

15

(Etapa 9)

Un compuesto (X) se puede obtener mediante la desprotonación de un compuesto (IX) con una base, seguido por una reacción de alquilación con un reactivo de alquilación (LI).

20

Como el compuesto (IX) para utilizarse en la reacción de alquilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

25 Como la base para utilizarse en la reacción de alquilación se puede mencionar, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico; o un butillitio, tal como n-butillitio, sec-butillitio o terc-butillitio.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IX) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

30 Como el reactivo de alquilación (LI) para utilizarse en la reacción de alquilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La cantidad del reactivo de alquilación (LI) para utilizarse en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IX) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

35

La reacción de alquilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se pueden mencionar, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

40

En la reacción de alquilación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, de forma más preferente, de 0 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

45 En la reacción de alquilación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 10)

5 Un compuesto (IV) se puede obtener mediante desprotonación de un compuesto (X) con una base, seguido por una reacción de formilación con un reactivo de introducción de grupo formilo.

10 Como el compuesto (X) para utilizarse en la reacción de formilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado; sin embargo, el compuesto (X) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción anterior.

15 Como la base para utilizarse en la reacción de formilación se puede mencionar, por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio o terc-butillitio.

20 La cantidad de base para utilizarse en la reacción de formilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (X) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

25 Como el reactivo de introducción de grupo formilo para utilizarse en la reacción de formilación se puede mencionar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Como la N,N-dimetilformamida, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

30 La cantidad del reactivo de introducción de grupo formilo para utilizarse en la reacción de formilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (X) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

35 La reacción de formilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, tal como heptano o hexano; o un éter, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

40 En la desprotonación de la reacción de formilación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -100 a 0 °C y, de forma más preferente, de -80 a -20 °C. En la formilación de la reacción de formilación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -20 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de 0 a 100 °C.

45 En la reacción de formilación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 11)

50 Un compuesto (IV) se puede obtener mediante desprotonación de un compuesto (XI) con una base, seguido por una reacción de alquilación con un reactivo de alquilación (LI).

55 Como el compuesto (XI) para utilizarse en la reacción de alquilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

60 Como la base para utilizarse en la reacción de alquilación se puede mencionar, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

65 La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (XI) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

70 Como el reactivo de alquilación (LI) para utilizarse en la reacción de alquilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

75 La cantidad del reactivo de alquilación (LI) para utilizarse en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (XI) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

80 La reacción de alquilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

85 En la reacción de alquilación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -20 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de 0 a 100 °C.

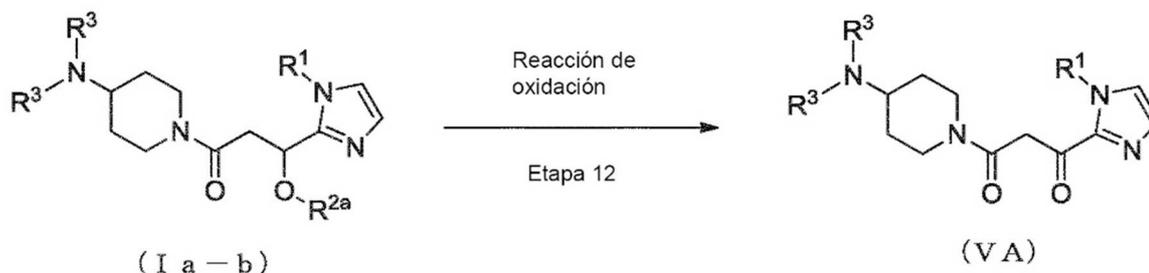
90 En la reacción de alquilación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

4. Producción del compuesto (VA):

4-1. Procedimiento de producción para el compuesto (VA):

5

[Fórmula 9]



10 en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

(Etapa 12)

Se puede obtener un compuesto (VA) mediante la reacción de oxidación de un compuesto (Ia-b).

15

El compuesto (Ia-b) para utilizarse en la reacción de oxidación se puede sintetizar según el procedimiento de producción anterior.

20

Como el oxidante para utilizarse en la reacción de oxidación se puede mencionar, por ejemplo, dióxido de manganeso, trióxido de azufre piridina, dimetilsulfóxido activado o reactivo de Dess-Martin.

La cantidad del oxidante para utilizarse en la reacción de oxidación es, de forma preferente, de 0,5 a 50 moles en relación a 1 mol de un compuesto (Ia-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 35 moles.

25

La reacción de oxidación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

30

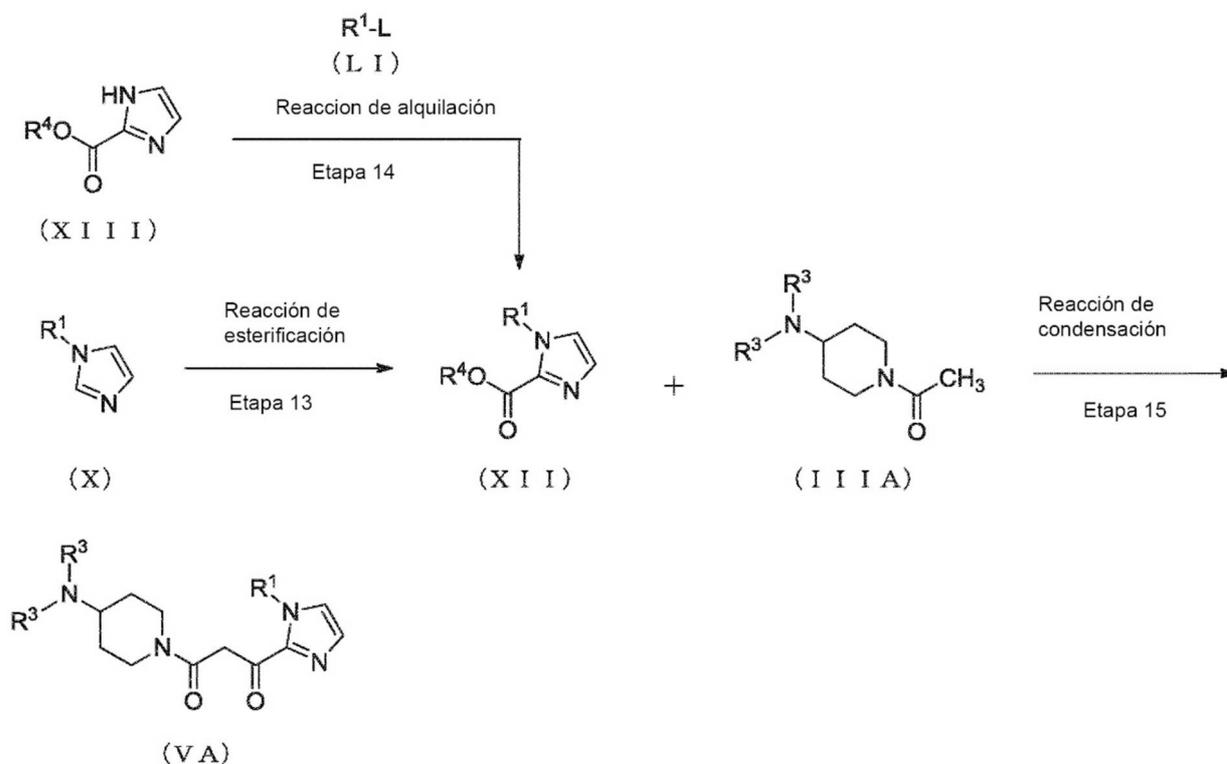
En la reacción de oxidación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 40 °C.

35

En la reacción de oxidación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

4-2. Procedimiento de producción para el compuesto (VA):

[Fórmula 10]



5

en la que R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono; se puede mencionar, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo o un grupo bencilo; y los otros símbolos de referencia son iguales que los definidos anteriormente.

10

(Etapa 13)

Un compuesto (XII) se puede obtener mediante una reacción de esterificación de un compuesto (X) con un reactivo de introducción de grupo éster en presencia de una base.

15

Como el compuesto (X) para utilizarse en la reacción de esterificación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado; sin embargo, el compuesto (X) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción anterior.

20

Como la base para utilizarse en la reacción de esterificación se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina o lutidina; o una amina terciaria, tal como trietilamina, triisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina (DIEA).

25

La cantidad de la base utilizada en las reacciones de esterificación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (X) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

30

Como el agente de introducción de grupo éster para utilizarse en la reacción de esterificación se puede mencionar, por ejemplo, un éster de ácido fórmico halogenado, tal como cloroformiato de etilo. Como el cloroformiato de etilo, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La cantidad del agente de introducción de grupo éster para utilizarse en las reacciones de esterificación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (X) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

35

La reacción de esterificación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

En la reacción de esterificación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -20 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de 0 a 100 °C.

5 En la reacción de esterificación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 14)

10 Un compuesto (XII) se puede obtener mediante la desprotonación de un compuesto (XIII) con una base, seguido por una reacción de alquilación con un reactivo de alquilación (LI).

Como el compuesto (XIII) para utilizarse en la reacción de alquilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

15 Como la base para utilizarse en la reacción de alquilación se puede mencionar, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

20 La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (XIII) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

Como el reactivo de alquilación (LI) para utilizarse en la reacción de alquilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

25 La cantidad del reactivo de alquilación (LI) para utilizarse en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (XIII) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

30 La reacción de alquilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

35 En la reacción de alquilación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -20 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de 0 a 100 °C.

En la reacción de alquilación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 15)

40 Un compuesto (VA) se puede obtener mediante la reacción de condensación entre un compuesto (XII) y un compuesto (IIIA) en presencia de una base.

45 Como el compuesto (XII) y el compuesto (IIIA) para utilizarse en la reacción de condensación, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, el compuesto (XII) y el compuesto (IIIA) se pueden sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción anterior.

50 Como la base para utilizarse en la reacción de condensación se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIA) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

55 La cantidad del compuesto (XII) para utilizarse en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIA) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

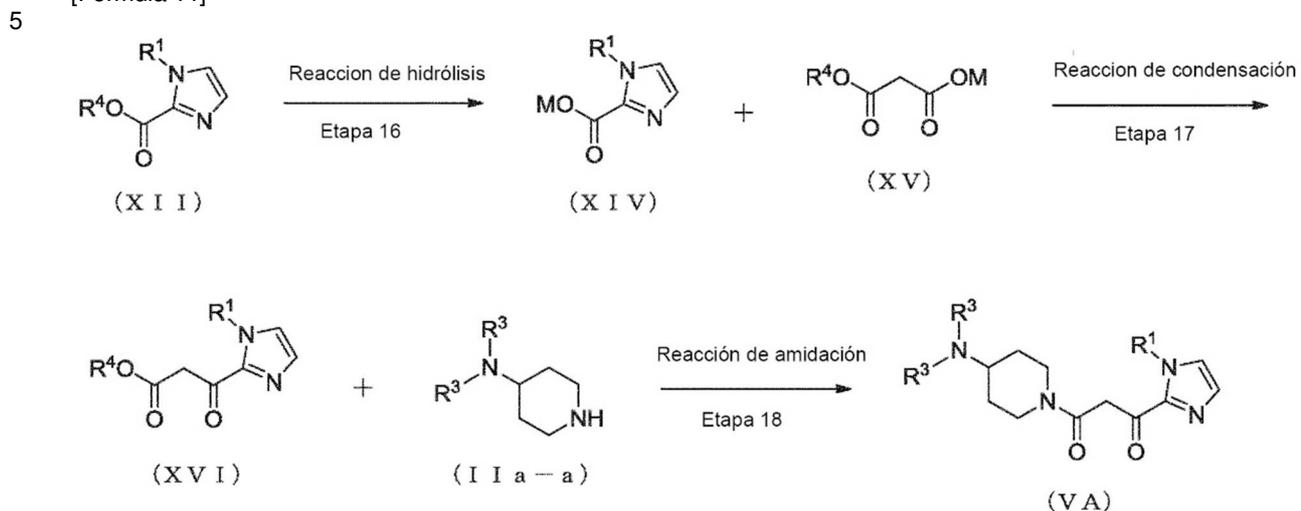
60 La reacción de condensación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

En la reacción de condensación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

65 En la reacción de condensación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

4-3. Procedimientos de producción para el compuesto (VA):

[Fórmula 11]



en la que M representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino; como el metal alcalino se puede mencionar, por ejemplo, litio o sodio; y los otros símbolos de referencia son iguales que los definidos anteriormente.

(Etapa 16)

Un compuesto (XIV) se puede obtener mediante la reacción de hidrólisis de un compuesto (XII).

15 Como el compuesto (XII) para utilizarse en la reacción de hidrólisis, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado; sin embargo, el compuesto (XII) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción anterior.

20 Como la base para utilizarse en la reacción de hidrólisis se puede mencionar, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido potásico o hidróxido sódico.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de hidrólisis es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (XII) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2 moles.

25 La reacción de hidrólisis se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o propanol; o agua. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

30 En la reacción de hidrólisis, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -20 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de 0 a 100 °C.

En la reacción de hidrólisis, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 17)

Un compuesto (XVI) se puede obtener mediante la reacción de condensación entre un compuesto (XIV) y un compuesto (XV) en presencia de una base, carbonildiimidazol y una sal de magnesio.

40 La reacción de condensación anterior se puede llevar a cabo mediante un procedimiento conocido (por ejemplo, ACS Medicinal Chemistry Letters, vol. 2, pág. 171-176, 2011) o un procedimiento similar al mismo.

(Etapa 18)

45 El compuesto (VA) se puede obtener mediante la reacción de amidación entre un compuesto (XVI) y un compuesto (IIa-a).

Como el compuesto (XVI) y el compuesto (IIa-a) para utilizarse en la reacción de amidación, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, los compuestos se pueden sintetizar, por

ejemplo, según el procedimiento de producción anterior.

La cantidad del compuesto (IIa-a) utilizada en la reacción de amidación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (XVI) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

La reacción de amidación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, clorobenceno o xileno; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

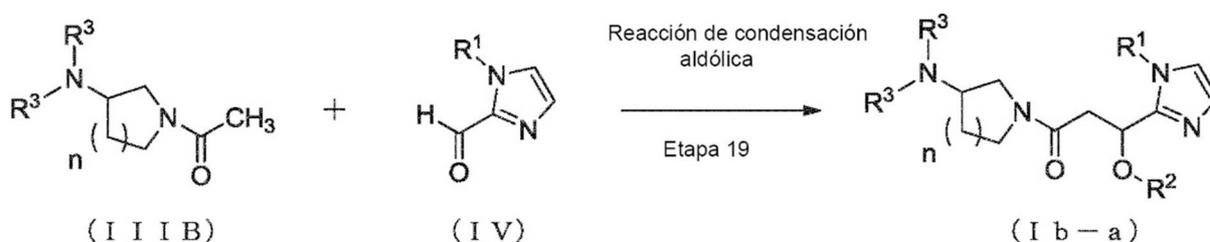
En la reacción de amidación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -20 °C a 200 °C y, de forma más preferente, de 0 a 150 °C.

En la reacción de amidación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

5. Producción del compuesto (Ib):

5-1. Procedimiento de producción para el compuesto (Ib-a):

[Fórmula 12]



en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente

(Etapa 19)

Un compuesto (Ib-a), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIb), se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de condensación aldólica entre un compuesto (IIIB) y un compuesto (IV) en presencia de una base.

Como el compuesto (IIIB) y el compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, el compuesto (IIIB) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción que se describirá, a continuación, y el compuesto (IV) se puede sintetizar según el procedimiento de producción anterior.

Como la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

La cantidad de la base utilizada en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIB) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

La cantidad del compuesto (IV) utilizada en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIB) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

La reacción de condensación aldólica se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

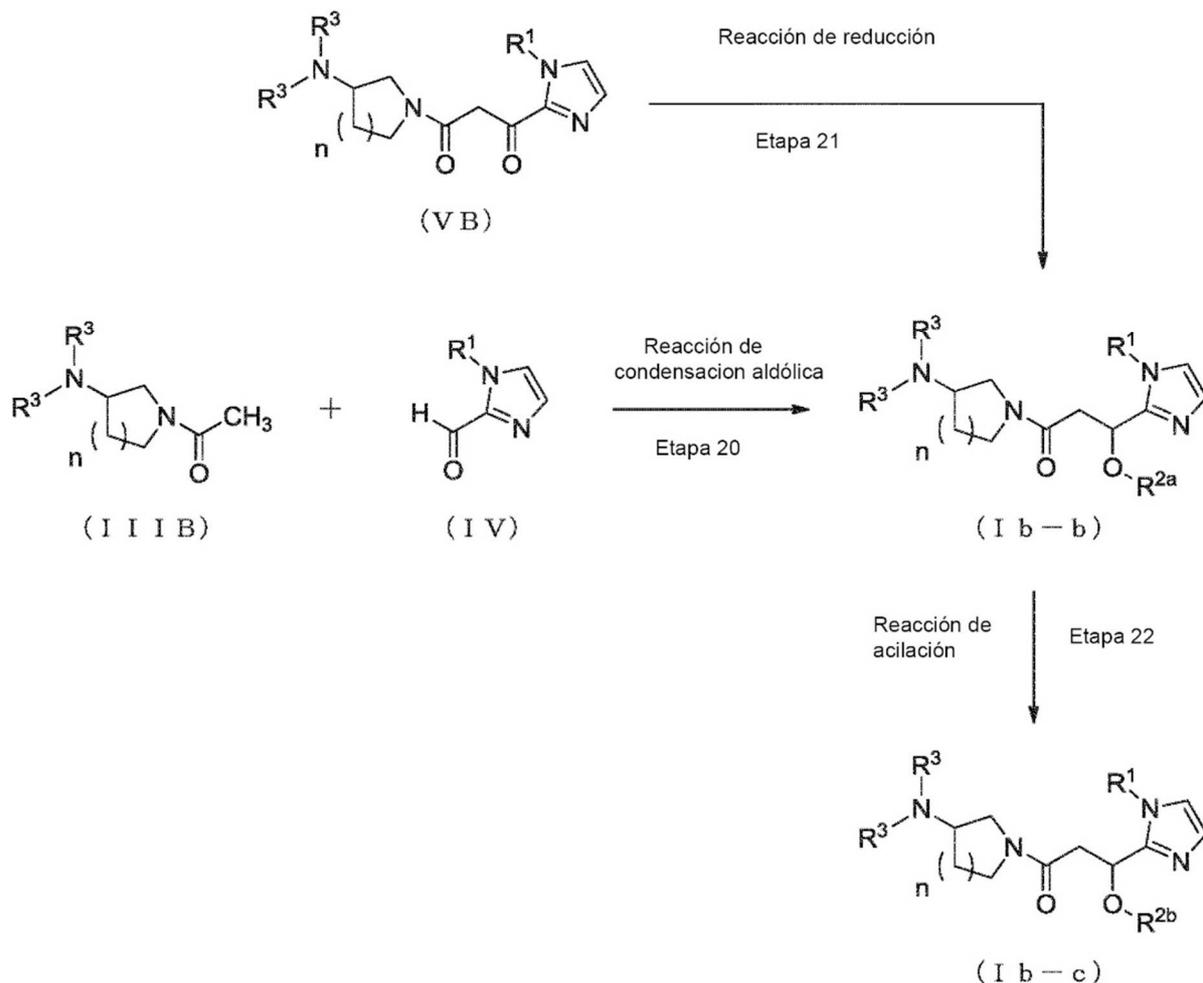
La temperatura de reacción de la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de condensación aldólica, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

5-2. Procedimiento de producción para los compuestos (Ib-b) y (Ib-c):

[Fórmula 13]

5



en la que los símbolos de referencia individuales son los mismos que se han definido anteriormente.

10 (Etapa 20)

Un compuesto (Ib-b), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIb) y R² es un átomo de hidrógeno, se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de condensación aldólica entre un compuesto (III B) y un compuesto (IV) en presencia de una base.

15 Como el compuesto (III B) y el compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, el compuesto (III B) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción que se describirá a continuación y el compuesto (IV) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción anterior.

20 Como la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

25 La cantidad de la base utilizada en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (III B) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

La cantidad del compuesto (IV) utilizada en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (III B) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

30 La reacción de condensación aldólica se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se

selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

- 5 La temperatura de reacción de la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de condensación aldólica, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

- 10 (Etapa 21)

Un compuesto (Ib-b), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIb) y R² es un átomo de hidrógeno, se puede obtener mediante la reacción de reducción de un compuesto (VB).

- 15 El compuesto (VB) para utilizarse en la reacción de reducción se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento que se describirá a continuación.

- 20 Como el agente reductor para utilizarse en la reacción de reducción se puede mencionar, por ejemplo, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio aluminio, hidruro de litio trietilo, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio o un complejo de borano.

- 25 La cantidad del agente reductor para utilizarse en la reacción de reducción es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (VB) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

La reacción de reducción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo, tal como octano, hexano, benceno o tolueno; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico o éter dietílico del etilenglicol; o un alcohol, tal como metanol, etanol o 2-propanol. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

- 30 La temperatura de reacción de la reacción de reducción es, de forma preferente, de -78 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de reducción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

- 35 (Etapa 22)

Un compuesto (Ib-c), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIb) y R² es un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de acilación de un compuesto (Ib-b) con un agente de acilación, tal como un haluro de un ácido carboxílico que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un anhídrido de ácido en presencia de una base.

- 40 En la reacción de acilación, se puede utilizar un compuesto (Ib-b) y una sal del mismo. Como la sal en la misma se puede mencionar, por ejemplo, la misma sal como una sal farmacológicamente aceptable, tal como se ha mencionado anteriormente.

- 50 Como la base para utilizarse en la reacción de acilación se puede mencionar, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina o N,N-dimetilaminopiridina.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol de un compuesto (Ib-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

- 55 Como el agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La cantidad del agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (Ib-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

- 60 La reacción de acilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes. Cuando una amina aromática, tal como piridina se selecciona como un disolvente, la reacción

- 65

de acilación se puede llevar a cabo en ausencia de una base.

La temperatura de reacción de la reacción de acilación es, de forma preferente, de -40 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de acilación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

5-3. Etapas de formación de sal de los compuestos (Ib-a), (Ib-b) y (Ib-c):

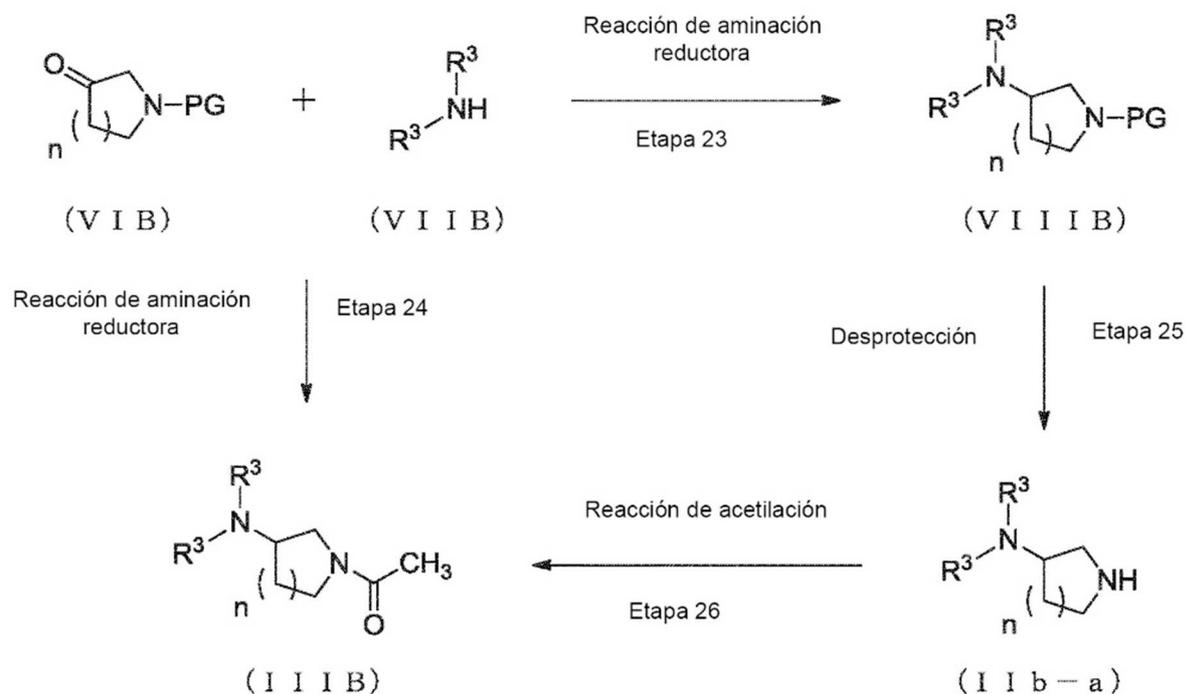
Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (Ib-a), (Ib-b) y (Ib-c) se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacciones de formación de sal del compuesto (Ib-a), (Ib-b) o (Ib-c) con un ácido.

Como el ácido para utilizarse en la reacción de formación de sal se puede mencionar, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico; o un ácido orgánico, tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido xinafoico, ácido pamoico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido cinámico.

La reacción de formación de sal se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o 2-propanol; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o éter dimetílico del etilenglicol; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido; un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo; una cetona, tal como acetona o 2-butanona; un éster, tal como acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de n-butilo; o agua. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

6. Producción del compuesto (IIIB)

[Fórmula 14]



en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

(Etapa 23)

Un compuesto (IIIB) se puede obtener mediante la reacción de aminación reductora entre un compuesto (VIB) en la que PG es un grupo acetilo y el compuesto (VIIB).

Como el compuesto (VIB) y el compuesto (VIIB) para utilizarse en la reacción de aminación reductora, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado.

La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, vol. 68, pág. 770-779, 2003) o un procedimiento similar al mismo.

5 (Etapa 24)

Un compuesto (VIII B) se puede obtener mediante la reacción de aminación reductora entre un compuesto (VI B) y un compuesto (VII B).

10 Como el compuesto (VI B) y el compuesto (VII B) para utilizarse en la reacción de aminación reductora, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, vol. 68, pág. 770-779, 2003) o un procedimiento similar al mismo.

15 (Etapa 25)

Un compuesto (II b-a) se puede obtener mediante la desprotección de un compuesto (VIII B).

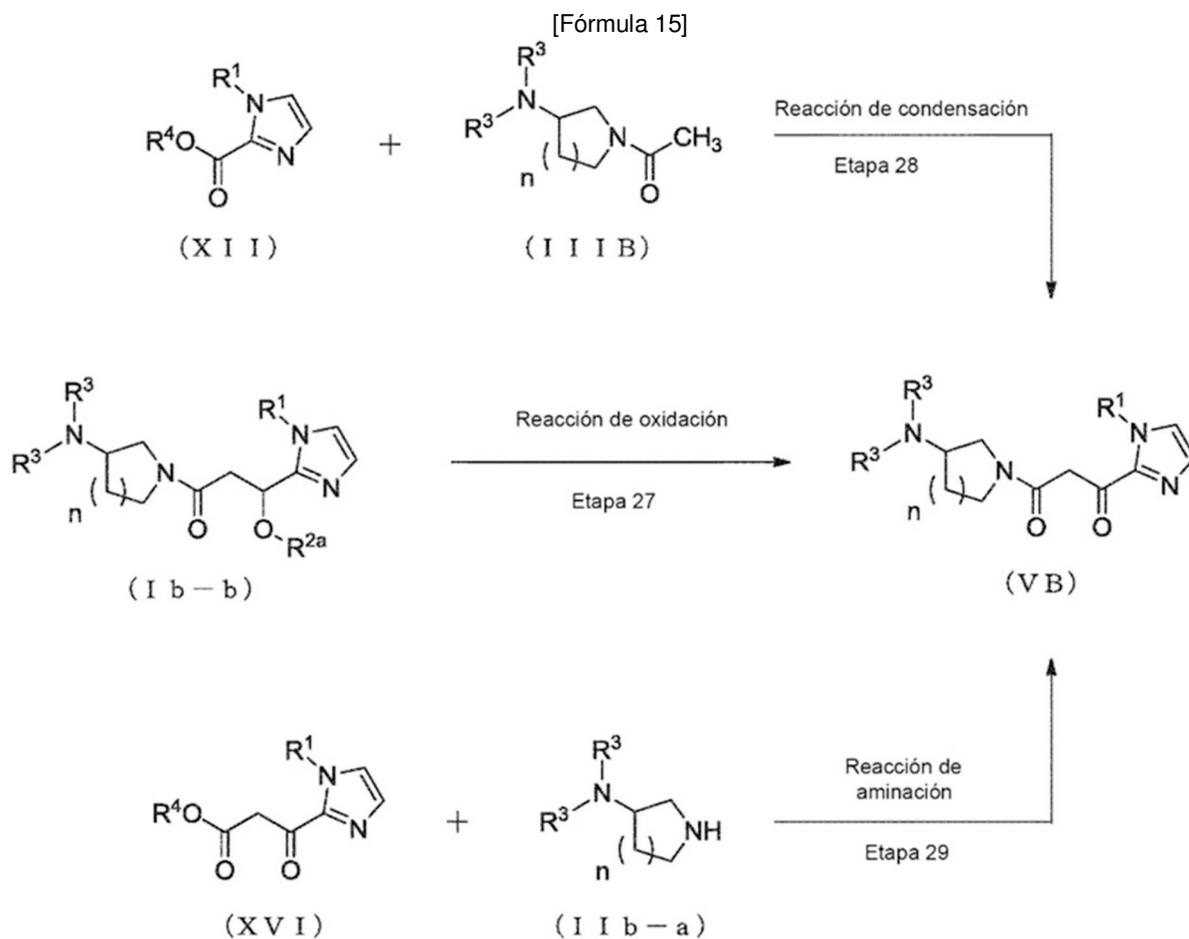
20 La eliminación de un grupo protector, que varía dependiendo del tipo de grupo protector, se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 24 Wiley-Interscience) o un procedimiento similar al mismo.

(Etapa 26)

25 Un compuesto (III B) se puede obtener mediante la reacción de acetilación de un compuesto (II b-a).

La reacción de acetilación se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento similar al mismo.

30 7. Producción del compuesto (VB):



en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

(Etapa 27)

5 Un compuesto (VB) se puede obtener mediante la reacción de oxidación de un compuesto (Ib-b).

10 El compuesto (Ib-b) para utilizarse en la reacción de oxidación se puede sintetizar según el procedimiento de producción anterior.

15 Como el oxidante para utilizarse en la reacción de oxidación se puede mencionar, por ejemplo, dióxido de manganeso, trióxido de azufre piridina, dimetilsulfóxido activado, reactivo de Dess-Martin.

20 La cantidad del oxidante para utilizarse en la reacción de oxidación es, de forma preferente, de 0,5 a 50 moles en relación a 1 mol del compuesto (Ib-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 35 moles.

25 La reacción de oxidación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

30 La temperatura de reacción de la reacción de oxidación es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 40 °C.

35 El tiempo de reacción de la reacción de oxidación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 28)

40 Un compuesto (VB) se puede obtener mediante la reacción de condensación entre un compuesto (XII) y un compuesto (IIIB) en presencia de una base.

45 Como el compuesto (XII) y el compuesto (IIIB) para utilizarse en la reacción de condensación, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, los compuestos se pueden sintetizar, por ejemplo, según los procedimientos de producción anteriores.

50 Como la base para utilizarse en la reacción de condensación se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

55 La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIB) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

60 La cantidad del compuesto (XII) para utilizarse en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIB) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

65 La reacción de condensación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

La temperatura de reacción de la reacción de condensación es, de forma preferente, -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de condensación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

(Etapa 29)

60 Un compuesto (VB) se puede obtener mediante la reacción de amidación entre un compuesto (XVI) y un compuesto (IIb-a).

65 Como el compuesto (XVI) y el compuesto (IIb-a) para utilizarse en la reacción de amidación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado; sin embargo, los compuestos se pueden sintetizar, por ejemplo, según los procedimientos de producción anteriores.

La cantidad del compuesto (IIb-a) para utilizarse en la reacción de amidación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (XVI) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

5 La reacción de amidación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, clorobenceno o xileno; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

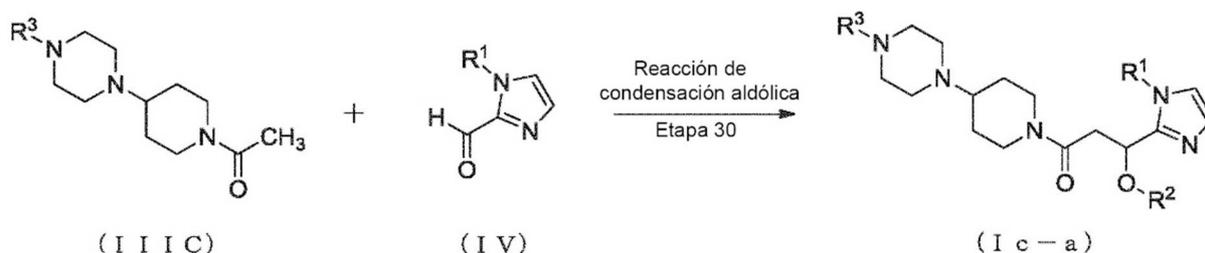
10 La temperatura de reacción de la reacción de amidación es, de forma preferente, de -20 °C a 200 °C y, de forma más preferente, de 0 a 150 °C.

15 El tiempo de reacción de la reacción de amidación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

8. Producción del compuesto (Ic):

8-1. Procedimiento de producción para el compuesto (Ic-a):

20 [Fórmula 16]



en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

25 (Etapa 30)

Un compuesto (Ic-a), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIc), se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de condensación aldólica entre un compuesto (IIIC) y un compuesto (IV) en presencia de una base.

30 Como el compuesto (IIIC) y el compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, el compuesto (IIIC) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción que se describirá a continuación y el compuesto (IV) se puede sintetizar según el procedimiento de producción anterior.

35 Como la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

40 La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIC) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

La cantidad del compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIC) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

45 La reacción de condensación aldólica se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

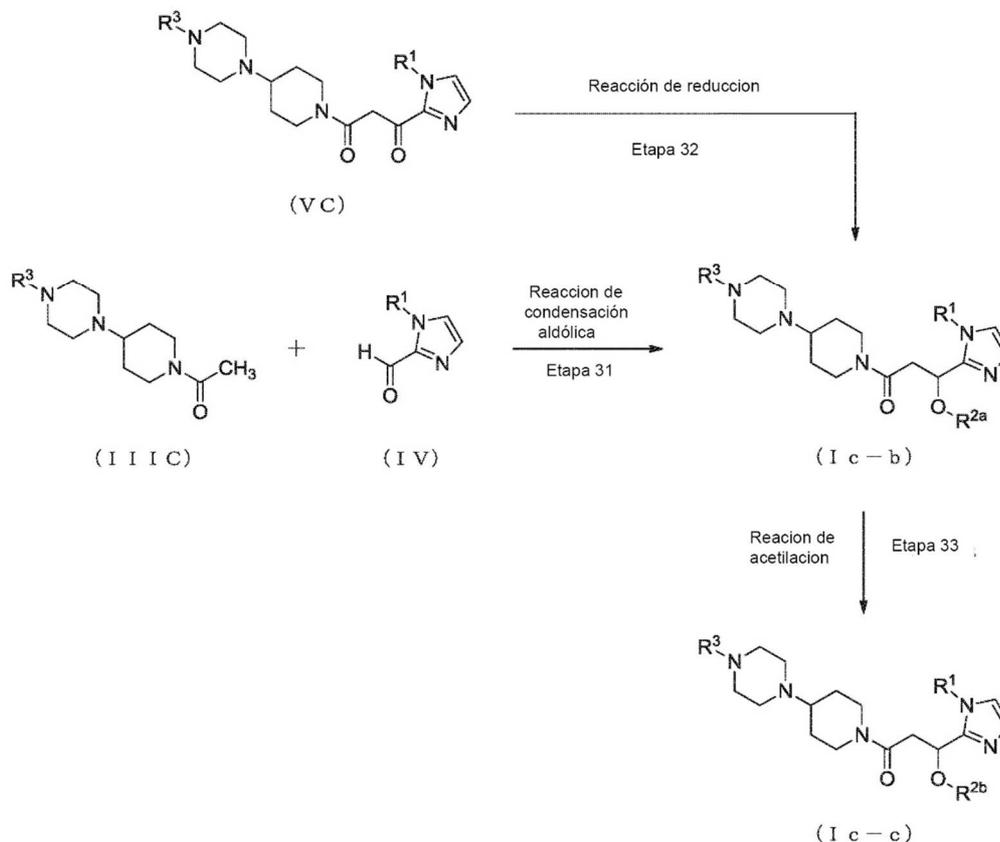
50 La temperatura de reacción de la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de condensación aldólica, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

55

8-2. Procedimientos de producción para los compuestos (Ic-b) y (Ic-c):

[Fórmula 17]



5

en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

(Etapa 31)

10 Un compuesto (Ic-b), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIc) y R² es un átomo de hidrógeno, se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de condensación aldólica entre un compuesto (IIIC) y un compuesto (IV) en presencia de una base.

15 Como el compuesto (IIIC) y el compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, el compuesto (IIIC) se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción que se describirá a continuación y el compuesto (IV) se puede sintetizar según el procedimiento de producción anterior.

20 Como la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIC) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

25 La cantidad del compuesto (IV) para utilizarse en la reacción de condensación aldólica es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (IIIC) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

30 La reacción de condensación aldólica se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

La temperatura de reacción de la reacción de condensación aldólica es de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

35 El tiempo de reacción de la reacción de condensación aldólica, que varía dependiendo de las condiciones de

reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

(Etapa 32)

5 Un compuesto (Ic-b), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIc) y R² es un átomo de hidrógeno, se puede obtener mediante la reacción de reducción de un compuesto (VC).

10 El compuesto (VC) para utilizarse en la reacción de reducción se puede sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción que se describirá a continuación.

15 Como el agente reductor para utilizarse en la reacción de reducción se puede mencionar, por ejemplo, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio aluminio, hidruro de litio trietilo, hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio o un complejo de borano.

La cantidad del agente reductor para utilizarse en la reacción de reducción es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (VC) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

20 La reacción de reducción se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo, tal como octano, hexano, benceno o tolueno; un éter, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico o éter dietílico del etilenglicol; o un alcohol, tal como metanol, etanol o 2-propanol. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

25 La temperatura de reacción de la reacción de reducción es, de forma preferente, de -78 °C a 150 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de reducción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

30

(Etapa 33)

35 Un compuesto (Ic-c), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIc) y R² es un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de acilación de un compuesto (Ic-b) con un agente de acilación, tal como un haluro de un ácido carboxílico que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un anhídrido de ácido de un ácido carboxílico que tiene de 2 a 5 átomos de carbono en presencia de una base.

40 En la reacción de acilación, se pueden utilizar un compuesto (Ic-b) y una sal del mismo. Como la sal en la misma se puede mencionar, por ejemplo, la misma sal como una sal farmacológicamente aceptable, tal como se ha mencionado anteriormente.

45 Como la base para utilizarse en la reacción de acilación se puede mencionar, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina o N,N-dimetilamina piridina.

La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (Ic-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

50 Como el agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La cantidad del agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (Ic-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

55 La reacción de acilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes. Cuando una amina aromática, tal como piridina se selecciona como el disolvente, la reacción de acilación se puede llevar a cabo en ausencia de una base.

60

La temperatura de reacción de la reacción de acilación es, de forma preferente, de -40 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -20 °C a 80 °C.

65 El tiempo de reacción de la reacción de acilación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

8-3. Etapas de formación de sal de los compuestos (Ic-a), (Ic-b) y (Ic-c):

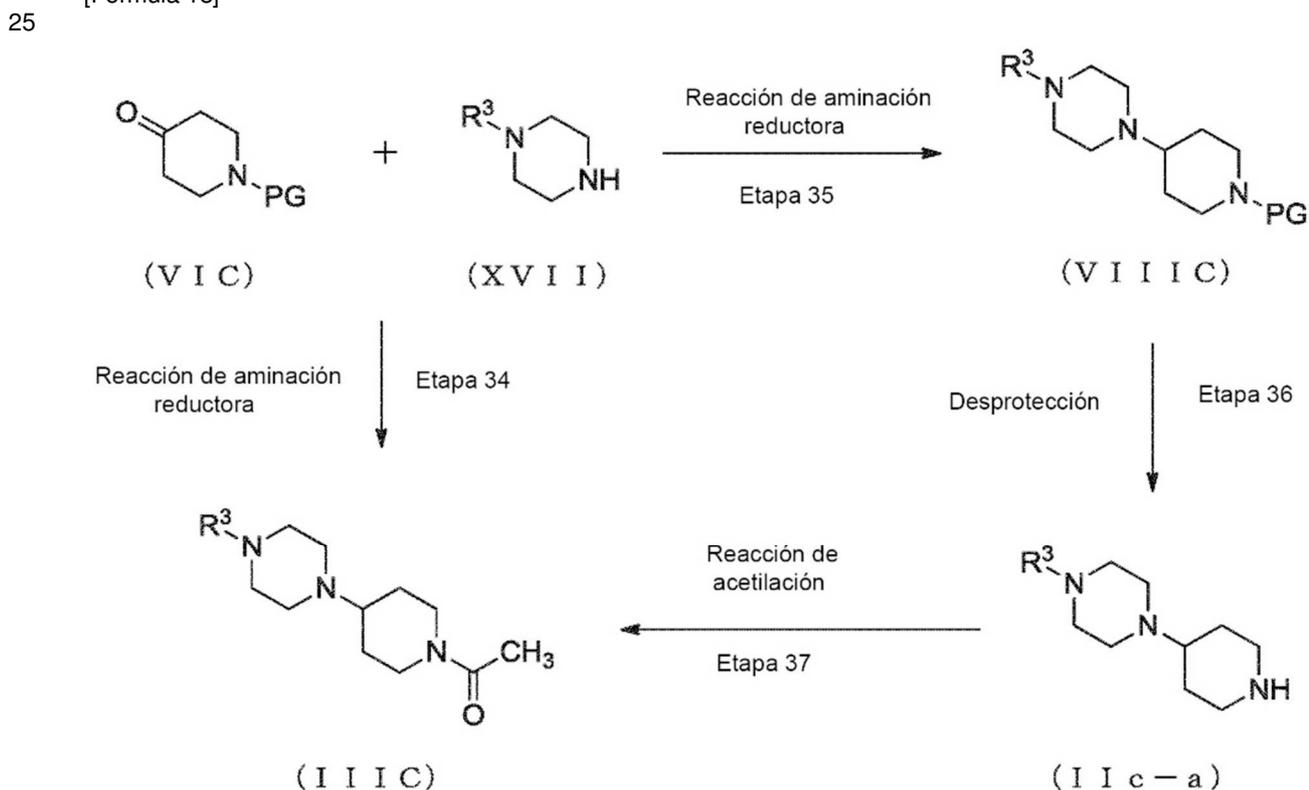
Se puede obtener una sal farmacológicamente aceptable de los compuestos (Ic-a), (Ic-b) y (Ic-c), por ejemplo, mediante reacciones de formación de sal del compuesto (Ic-a), (Ic-b) o (Ic-c) con un ácido.

Como el ácido para utilizarse en la reacción de formación de sal puede mencionarse, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico; o un ácido orgánico, tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido salicílico, xinafoato, ácido pamoico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido cinámico.

La reacción de formación de sal se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se pueden mencionar, por ejemplo, un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o 2-propanol; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o éter dimetílico del etilenglicol; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido; un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo; una cetona, tal como acetona o 2-butanona; un éster, tal como acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de n-butilo; o agua. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

9. Producción de un compuesto (IIIC):

[Fórmula 18]



en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

(Etapa 34)

Un compuesto (IIIC) se puede obtener mediante la reacción de aminación reductora entre un compuesto (VIC) en la que PG es un grupo acetilo y un compuesto (XVII).

Como el compuesto (VIC) y el compuesto (XVII) para utilizarse en la reacción de aminación reductora, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, vol. 68, pág. 770-779, 2003) o un procedimiento similar al mismo.

(Etapa 35)

5 Un compuesto (VIII C) se puede obtener mediante la reacción de aminación reductora entre un compuesto (VIC) y un compuesto (XVII).

Como el compuesto (VIC) y el compuesto (XVII) para utilizarse en la reacción de aminación reductora, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado.

10 La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, vol. 68, pág. 770-779, 2003) o un procedimiento similar al mismo.

(Etapa 36)

15 Un compuesto (IIc-a) se puede obtener mediante la desprotección de un compuesto (VIII C).

La eliminación de un grupo protector, que varía dependiendo del tipo de grupo protector, se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento similar al mismo.

20

(Etapa 37)

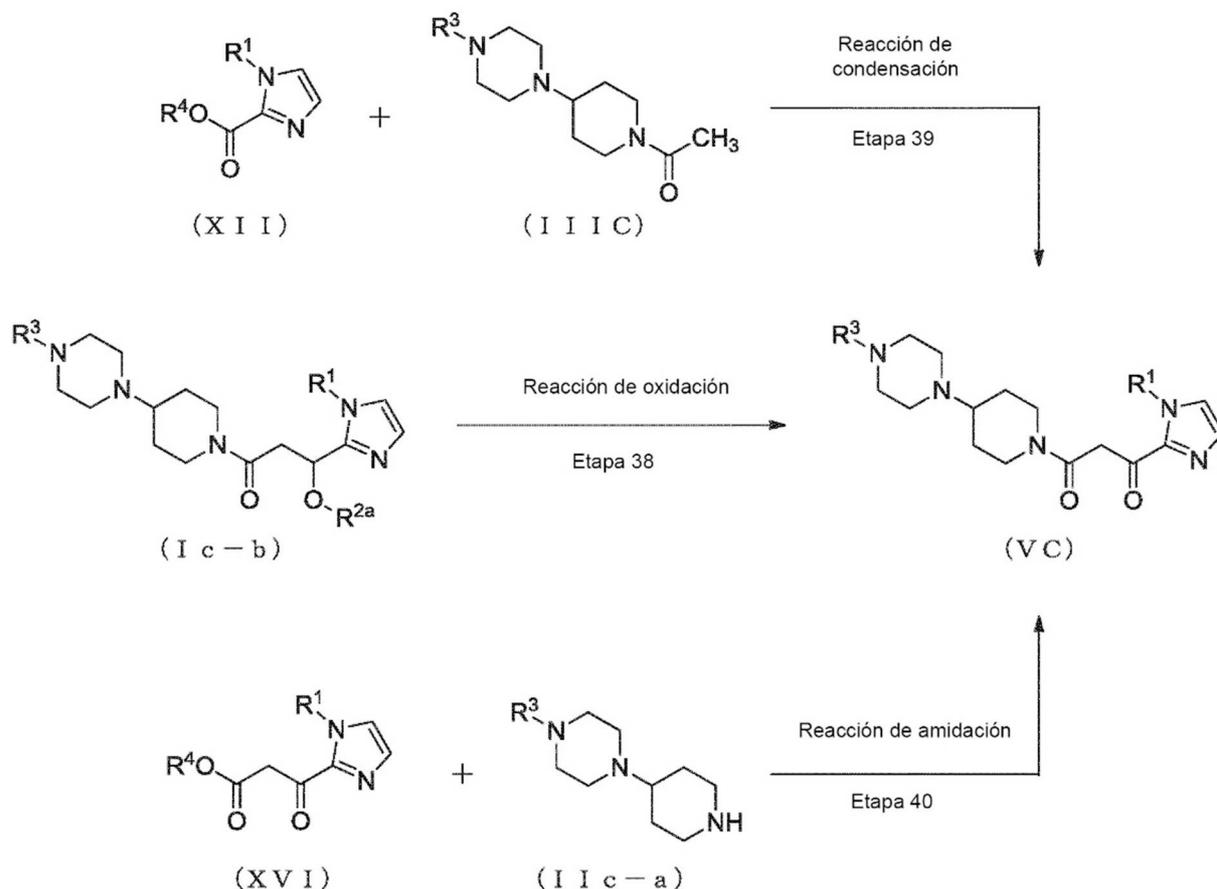
Un compuesto (III C) se puede obtener mediante la reacción de acetilación de un compuesto (IIc-a).

25 La reacción de acetilación se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) o un procedimiento similar al mismo.

10. Producción de un compuesto (VC):

30

[Fórmula 19]



en la que los símbolos de referencia individuales son los mismos que se han definido anteriormente.

(Etapa 38)

Un compuesto (VC) se puede obtener mediante la reacción de oxidación de un compuesto (Ic-b).

5 El compuesto (Ic-b) para utilizarse en la reacción de oxidación se puede sintetizar según el procedimiento de producción anterior.

10 Como el oxidante para utilizarse en la reacción de oxidación se puede mencionar, por ejemplo, dióxido de manganeso, trióxido de azufre piridina, dimetilsulfóxido activado o un reactivo de Dess-Martin.

La cantidad del oxidante para utilizarse en la reacción de oxidación es, de forma preferente, de 0,5 a 50 moles en relación a 1 mol de un compuesto (Ic-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 35 moles.

15 La reacción de oxidación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; o un nitrilo alifático, tal como acetnitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

20 En la reacción de oxidación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 40 °C.

25 En la reacción de oxidación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa 39)

30 Un compuesto (VC) se puede obtener mediante una reacción de condensación entre un compuesto (XII) y un compuesto (IIIC) en presencia de una base.

35 Como el compuesto (XII) y el compuesto (IIIC) para utilizarse en la reacción de condensación, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, el compuesto (XII) y el compuesto (IIIC) se pueden sintetizar, por ejemplo, según el procedimiento de producción anterior.

Como la base para utilizarse en la reacción de condensación se puede mencionar, por ejemplo, diisopropilamida de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fenil litio o terc-butil litio.

40 La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIC) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

La cantidad del compuesto (XII) para utilizarse en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol de un compuesto (IIIC) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

45 La reacción de condensación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; o un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

50 En la reacción de condensación, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de -78 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -78 °C a 50 °C.

55 En la reacción de condensación, el tiempo de reacción, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 48 horas, y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

(Etapa 40)

60 Se puede obtener un compuesto (VC) mediante la reacción de amidación entre un compuesto (XVI) y un compuesto (IIc-a).

La cantidad del compuesto (IIc-a) para utilizarse en la reacción de amidación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles en relación a 1 mol del compuesto (XVI) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

65 La reacción de amidación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, clorobenceno o xileno; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; una amida, tal

como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

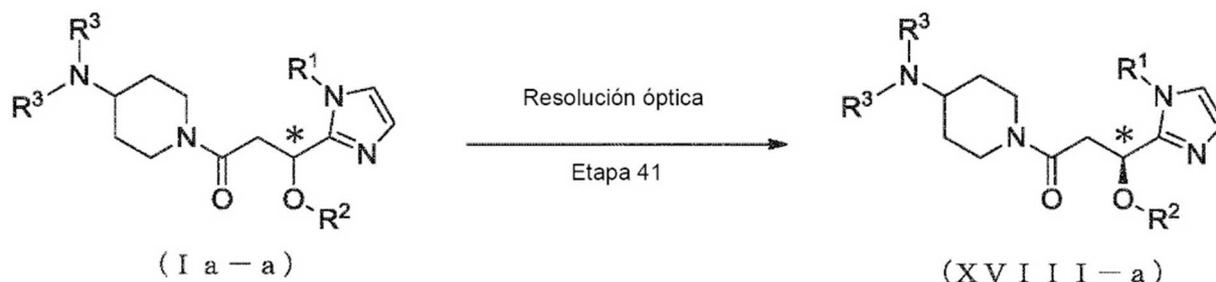
5 La temperatura de reacción de la reacción de amidación es, de forma preferente, de -20 °C a 200 °C y, de forma más preferente, de 0 a 150 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de amidación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 48 horas.

10 11. Producción de los compuestos (XVIII-a), (XVIII-b) y (XVIII-c):

11-1. Procedimiento de producción para el compuesto (XVIII-a):

[Fórmula 20]



15

en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

(Etapa 41)

20

Se puede obtener un compuesto (XVIII-a), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIa) y la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es S, mediante un medio conocido (por ejemplo, se utiliza un intermedio sintético ópticamente activo de un compuesto (Ia-a) o una mezcla racémica del compuesto (Ia-a) se somete a un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo (por ejemplo, resolución óptica)).

25

Como la resolución óptica, se puede mencionar un medio conocido, por ejemplo, un procedimiento de columna quiral o un procedimiento de diastereómeros.

30 1) Procedimiento de columna quiral

Este es un procedimiento de obtención de un enantiómero deseado mediante la separación de una mezcla racémica mediante una columna de separación de enantiómeros (columna quiral). Por ejemplo, en el caso de cromatografía líquida, un enantiómero se puede separar mediante la adición de una mezcla racémica a una columna quiral, tal como columna quiral de HPLC (por ejemplo, fabricada por Daicel Corporation) y desarrollando la misma utilizando agua, diversos tampones (por ejemplo, tampón fosfato), un disolvente orgánico (por ejemplo, n-hexano, etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina o etilendiamina) de forma única o en combinación.

35

40 2) Procedimiento de diastereómeros

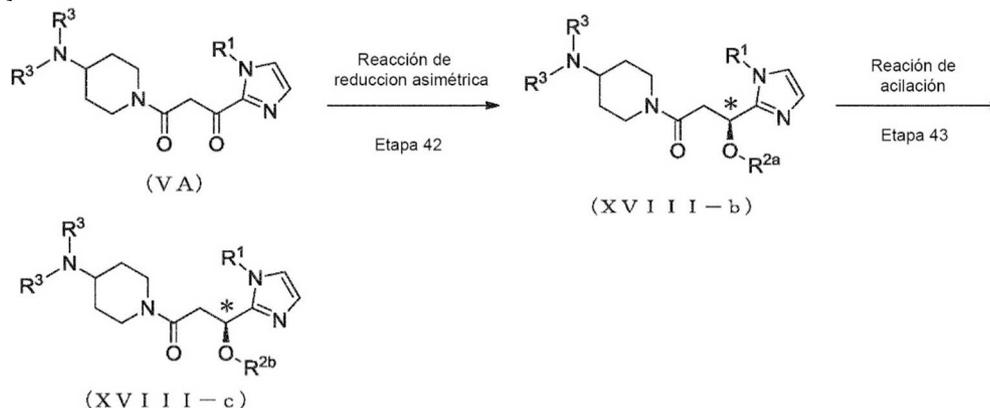
Este es un procedimiento de obtención de un enantiómero deseado mediante la conversión de una mezcla racémica mediante la utilización de un reactivo ópticamente activo en una mezcla de diastereómeros, la separación de un diastereómero único utilizando la diferencia de propiedades fisicoquímicas entre diastereómeros y el corte de una parte de reactivo activa óptica. La mezcla racémica se puede convertir en una mezcla de diastereómeros mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo utilizando un reactivo ópticamente activo (por ejemplo, MTPA (ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético), cloruro de N-(p-toluenosulfonil)-L-fenilalanilo o cloruro de N-(4-nitrofenilsulfonil)-L-fenilalanilo). En la mezcla de diastereómeros se separa mediante un medio conocido (por ejemplo, recristalización fraccional o cromatografía) para obtener un diastereómero único. La parte de reactivo ópticamente activa del diastereómero único se corta mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo para obtener un enantiómero deseado. Por ejemplo, una reacción de condensación entre un hidroxilo intramolecular de un compuesto (Ia-a) y un ácido orgánico activo óptico o un haluro ácido del mismo (por ejemplo, cloruro de N-(p-toluenosulfonil)-L-fenilalanilo) se lleva a cabo para convertir una mezcla racémica en una mezcla de diastereómeros (éster). Después de que la mezcla se separa, se lleva a cabo una reacción de hidrólisis ácida o una reacción de hidrólisis básica para obtener un enantiómero deseado.

50

55

11.2. Procedimientos de producción para los compuestos (XVIII-b) y (XVIII-c):

[Fórmula 21]



5 en la que los símbolos de referencia individuales son iguales que los que se han definido anteriormente.

(Etapa 42)

10 Se puede obtener un compuesto (XVIII-b), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es S y R² es un átomo de hidrógeno, mediante un medio conocido, por ejemplo, la reacción de reducción asimétrica de un compuesto (VA) o un procedimiento similar al mismo.

15 La reacción de reducción asimétrica se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido (por ejemplo, Journal of American Chemical Society, vol. 133, pág. 14960-14963, 2011) o un procedimiento similar al mismo.

(Etapa 43)

20 Se puede obtener un compuesto (XVIII-c), que es un derivado de amina cíclica (I) en el que A es un grupo representado por la fórmula general (IIa), la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es S y R² es un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, mediante la reacción de acilación de un compuesto (XVIII-b) con un agente de acilación, tal como un haluro de un ácido carboxílico que tiene de 2 a 5 átomos de carbono o un anhídrido de ácido de un ácido carboxílico que tiene de 2 a 5 átomos de carbono
25 en presencia de una base.

En la reacción de acilación, se puede utilizar un compuesto (XVIII-b) y una sal del mismo. Como la sal en la misma, se puede mencionar, por ejemplo, la misma sal como una sal farmacológicamente aceptable, tal como se ha mencionado anteriormente.

30 Como la base para utilizarse en la reacción de acilación se puede mencionar, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina o N,N-dimetilamina piridina.

35 La cantidad de la base para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (XVIII-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

Como el agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

40 La cantidad del agente de acilación para utilizarse en la reacción de acilación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles en relación a 1 mol del compuesto (XVIII-b) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5 moles.

45 La reacción de acilación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes. Cuando una amina aromática, tal como piridina se selecciona como el disolvente, la reacción de acilación se puede llevar a cabo en ausencia de una base.

50 La temperatura de reacción de la reacción de acilación es, de forma preferente, de -40 °C a 100 °C y, de forma más preferente, de -20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción de la reacción de acilación, que varía dependiendo de las condiciones de reacción, es, de forma preferente, de 5 minutos a 72 horas y, de forma más preferente, de 30 minutos a 24 horas.

11-3. Etapas de formación de sal de los compuestos (XVIII-a), (XVIII-b) y (XVIII-c):

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos (XVIII-a), (XVIII-b) y (XVIII-c) se pueden obtener a través de reacciones de formación de sal de los compuestos (XVIII-a), (XVIII-b) o (XVIII-c) con un ácido.

Como el ácido para utilizarse en la reacción de formación de sal se puede mencionar, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico; o un ácido orgánico, tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido xinafoico, ácido pamoico, ácido ascórbico, ácido adipico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido cinámico.

La reacción de formación de sal se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente. De forma adecuada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como el disolvente se pueden mencionar, por ejemplo, un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o 2-propanol; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o éter dimetílico del etilenglicol; una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona; un sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido; un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo; una cetona, tal como acetona o 2-butanona; un éster, tal como acetato de etilo, acetato de metilo o acetato de n-butilo; o agua. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

La acción analgésica de un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de forma particular, el efecto terapéutico sobre el dolor neuropático y síndrome de fibromialgia se puede evaluar mediante la utilización de un modelo animal adecuado. Como el modelo animal adecuado para el dolor neuropático se puede mencionar, por ejemplo, modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón o rata (Malmberg et al., Pain, vol. 76, pág. 215-222, 1998) o un modelo de ligadura de nervio raquídeo de ratón o rata (Kim et al., Pain, vol. 50, pág. 355-363, 1992). Como el modelo animal adecuado para el síndrome de fibromialgia se pueden mencionar, por ejemplo, modelos de síndrome de fibromialgia de rata (Sluka et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 302, pág. 1146-1150, 2002; Nagakura et al., Pain, vol. 146, pág. 26-33, 2009; Sluka et al., Pain, vol. 146, pág. 3-4, 2009).

El derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, dado que tiene una excelente acción analgésica, de forma particular, un efecto terapéutico sobre el dolor neuropático y/o el síndrome de fibromialgia, se puede utilizar como un medicamento, de forma preferente como un agente analgésico, y, de forma particularmente preferente, como un agente terapéutico para el dolor neuropático y/o el síndrome de fibromialgia.

Mientras tanto, se requiere que los productos farmacéuticos satisfagan criterios estrictos en vista de todos los aspectos que incluyen eficacia del fármaco, seguridad, farmacocinética (por ejemplo, estabilidad metabólica, capacidad de absorción oral y concentración plasmática). Sin embargo, es muy difícil encontrar un compuesto que satisfaga, todos los requisitos en el desarrollo de productos farmacéuticos. Por este motivo, se han detenido desarrollos farmacéuticos de muchos compuestos no sólo por motivos de eficacia del fármaco insuficiente, sino también por motivos de seguridad y de farmacocinética inadecuada. Por consiguiente, en la actualidad, la probabilidad de éxito del desarrollo de un nuevo fármaco es extremadamente baja. Sin embargo, el derivado de amina cíclica de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto analgésico fuerte sobre el dolor, de forma particular, el dolor neuropático y síndrome de fibromialgia, menos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, elevada seguridad, farmacocinética excelente desde el punto de vista de estabilidad metabólica, capacidad de absorción oral y concentración plasmática, y persistencia de la eficacia del fármaco. Debido a los anteriores, el derivado de amina cíclica de la presente invención se puede utilizar como un agente analgésico (un agente terapéutico para el dolor neuropático y el síndrome de fibromialgia) que se puede administrar durante periodos prolongados.

Como el dolor neuropático en el presente documento, se puede mencionar, por ejemplo, dolor del cáncer, dolor del herpes, neuralgia posherpética, neuralgia relacionada con el SIDA, neuropatía diabética dolorosa o neuralgia del trigémino.

El "síndrome de fibromialgia" es un síntoma diagnosticado por un médico especialista como síndrome de fibromialgia. El diagnóstico por un médico especialista se realiza, de forma general, con referencia al estándar de clasificación del American College de Rheumatology.

El derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil para el tratamiento del dolor agudo y crónico. El dolor agudo habitualmente dura un periodo de tiempo corto, y se pueden mencionar, por ejemplo, el dolor postoperatorio, dolor después de una extracción dental o la neuralgia trigeminal. El dolor crónico se define como dolor que dura, habitualmente, durante de 3 a 6 meses e incluye dolor somatógeno y dolor psicogénico, y se pueden mencionar, por ejemplo, la artritis reumatoide crónica, artrosis o neuralgia posherpética.

5 Un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable como un principio activo, ejerce una excelente acción analgésica, de forma particular, un efecto terapéutico sobre el dolor neuropático y/o el síndrome de fibromialgia cuando se administra a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono o ser humano), en especial, un ser humano.

10 Cuando un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se utiliza como un medicamento, el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede administrar por vía oral o parenteral directamente o en combinación con un vehículo farmacológicamente aceptable.

15 Como la forma de dosificación cuando un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra por vía oral como un principio activo se puede mencionar, por ejemplo, comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar y recubiertos con película), pastillas, gránulos, polvos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes, emulsiones o suspensiones. Como la forma de dosificación cuando un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo se administra por vía parenteral se pueden mencionar, por ejemplo, inyecciones, infusiones, gotas, supositorios, linimentos endérmicos o parches adhesivos. Además, es eficaz la preparación de una formulación de liberación prolongada mediante la utilización de una base adecuada (por ejemplo, un polímero de ácido butírico, un polímero de ácido glicólico, un copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, mezclas de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, o éster de poliglicerol de ácido graso) en combinación.

20 Se pueden preparar formulaciones que tienen las formas de dosificación mencionadas anteriormente según procedimientos de producción conocidos en el sector de la formulación de fármacos. En este caso, si es necesario, se puede realizar la producción mediante la adición de un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un agente disgregante, un agente edulcorante, un surfactante, un agente de suspensión o un agente emulsionante, que se utiliza, de forma general, en el sector de la formulación de fármacos.

25 Se pueden preparar comprimidos, por ejemplo, mediante la adición de un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante o un lubricante. Se pueden preparar pastillas y gránulos mediante la adición, por ejemplo, de un excipiente, un aglutinante o un agente disgregante. Se pueden preparar polvos y cápsulas mediante la adición, por ejemplo, de un excipiente. Se pueden preparar jarabes mediante la adición, por ejemplo, de un agente edulcorante. Se pueden preparar emulsiones o suspensiones mediante la adición, por ejemplo, de un surfactante, un agente de suspensión o un emulsionante.

30 Como el excipiente se puede mencionar, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato cálcico o sulfato cálcico.

35 Como el aglutinante se puede mencionar, por ejemplo, una solución de pasta de almidón, una solución de goma arábica, una solución de gelatina, una solución de tragacanto, una solución de carboximetilcelulosa, una solución de alginato de sodio o glicerina.

40 Como el agente disgregante se puede mencionar, por ejemplo, almidón o carbonato cálcico.

45 Como el lubricante se puede mencionar, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio o talco purificado.

50 Como el agente edulcorante se puede mencionar, por ejemplo, glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina o jarabe simple.

55 Como el surfactante se puede mencionar, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, éster de monoácido graso de sorbitán o ácido esteárico polioxilo 40,

60 Como el agente de suspensión se puede mencionar, por ejemplo, goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa o bentonita.

65 Como el emulsificante se puede mencionar, por ejemplo, goma arábica, tragacanto, gelatina o polisorbato 80,

70 Cuando se prepara un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo en las formas de dosificación mencionadas anteriormente, se puede añadir un agente colorante, un agente conservante, una fragancia, un agente aromatizante, un estabilizante o un espesante utilizado en el sector de la formulación de fármacos.

75 La dosis por día de un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo varía dependiendo, por ejemplo, del estado o del peso corporal del paciente o el tipo de vía de administración de un compuesto. Por ejemplo, en el caso de administración oral a un

adulto (peso: aproximadamente 60 kg), la cantidad del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que sirve como un principio activo está dentro del intervalo de 1 a 1.000 mg y la administración se hace, de forma preferente, dividida en de 1 a 3 dosis. Por ejemplo, en el caso de administración parenteral a un adulto (peso: aproximadamente 60 kg) mediante una solución inyectable, la cantidad del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que sirve como un principio activo, por ejemplo, en una inyección, está dentro del intervalo de 0,01 a 100 mg por peso corporal (1 kg). La solución inyectable se administra, de forma preferente, por vía intravenosa.

Un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede utilizarse en combinación con otros agentes medicinales en una proporción de mezcla adecuada a efectos de complementar o potenciar un efecto terapéutico o profiláctico o reducir la dosis. En este caso, como los otros agentes medicinales se pueden mencionar, por ejemplo, un antidepresivo, tal como amitriptilina, milnaciprán o duloxetina; un ansiolítico, tal como alprazolam; un anticonvulsivo, tal como carbamazepina; un anestésico local, tal como lidocaína; un agonista simpático, tal como adrenalina; un antagonista del receptor NMDA, tal como quetamina; un inhibidor de la GABA transaminasa, tal como valproato de sodio; un bloqueante de canal de calcio, tal como pregabalina; un agonista del receptor de serotonina, tal como risperidona; un potenciador de la función del receptor de GABA, tal como diazepam; o un fármaco antiinflamatorio, tal como diclofenaco.

Ejemplos

La presente invención se describirá con detalle, a continuación, con referencia a los ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de referencia; sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos.

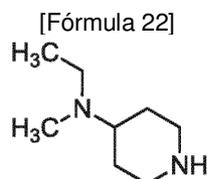
En la siguiente descripción, los nombres de los disolventes que se muestran en los datos de RMN representan los disolventes utilizados en la medición. Los espectros de RMN de 400 MHz se midieron utilizando espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de la serie JNM-AL 400 (JEOL, Ltd.). Los desplazamientos químicos se expresan mediante δ (unidad: ppm) utilizando tetrametilsilano como referencia, y las señales respectivas, tienen los siguientes significados, respectivamente: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuatriplete), quint (quintuplete), sp (septuplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doble doblete), dt (doble triplete), ddd (doble doble doblete), dc (doble cuatriplete), td (triple doblete), y tt (triple triplete). Los espectros de ESI-MS se midieron utilizando Agilent Technologies Serie 1200, G6130A (de Agilent Technology). Para todos los disolventes se utilizaron productos disponibles en el mercado. Para la cromatografía en columna instantánea, se utilizó YFLC W-prep2XY (de YAMAZEN).

La purificación mediante HPLC se llevó a cabo en las siguientes condiciones.
 Aparato: sistema K-Prep fabricado por Kabushiki Kaisha Kyoto Chromato
 Columna: CHIRALPAK IC, 50 x 250 mm (fabricada por Daicel Corporation)
 Disolvente: n-hexano/etanol que contiene etilendiamina al 0,01 % = 60:40 (v/v)
 Caudal: 35 ml/min

Procedimiento de detección: UV 220 nm
 Temperatura de la columna: 40 °C

Las materias primas e intermedios de los derivados de amina cíclica (I) se sintetizaron mediante los procedimientos que se describen en los siguientes ejemplos de referencia. Nótese que para los compuestos utilizados en la síntesis de los compuestos de los ejemplos de referencia se utilizaron productos disponibles en el mercado cuyos procedimientos de síntesis no se describen a continuación.

(Ejemplo de referencia1) Síntesis de 4-etilmetilaminopiperidina cruda:



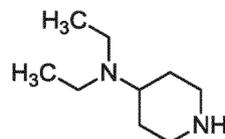
Se añadieron etilmetilamina (0,230 ml, 2,68 mmol), ácido acético (0,0120 ml, 0,214 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,681 g, 3,22 mmol) a una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (0,500 g, 2,14 mmol) en diclorometano (12,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol). El producto purificado en crudo obtenido se disolvió en metanol (8,0 ml), y se le añadió paladio/carbono (mojado al 10 %, 0,185 g, 0,174 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y

el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo de 4-etilmetilaminopiperidina.

(Ejemplo de referencia 2) Síntesis de 4-dietilaminopiperidina cruda:

5

[Fórmula 23]



10

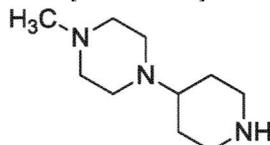
Se añadieron dietilamina (0,276 ml, 2,68 mmol), ácido acético (0,0120 ml, 0,214 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,681 g, 3,22 mmol) a una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (0,500 g, 2,14 mmol) en diclorometano (12,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol). El producto purificado en crudo obtenido se disolvió en metanol (8,0 ml), y se le añadió paladio/carbono (mojado al 10 %, 0,180 g, 0,169 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo de 4-dietilaminopiperidina.

15

(Ejemplo de referencia 3) Síntesis de 4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidina:

20

[Fórmula 24]



25

Se añadieron 1-metilpiperazina (0,905 g, 9,03 mmol), ácido acético (0,497 g, 8,28 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,92 g, 9,03 mmol) a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinona (1,50 g, 7,53 mmol) en diclorometano (25,0 ml) a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico (1,0 N), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Una solución acuosa de hidróxido sódico al 48 % se añadió a la capa acuosa para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (25,0 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (5,0 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, el residuo se disolvió en agua destilada. Una solución acuosa de hidróxido sódico al 48 % se añadió para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y se obtuvo 4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidina (0,826 g, 4,51 mmol, 60 %) como un sólido blanco.

30

35

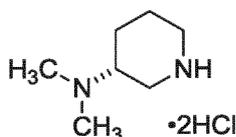
40

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (2H, dd, $J=12,0$, 3,6 Hz), 1,41 (2H, dd, $J=12,0$, 3,6 Hz), 1,85 (2H, d, $J=12,8$ Hz), 1,96-2,06 (2H, a), 2,28 (3H, s), 2,32 (1H, tt, $J=11,6$, 3,6 Hz), 3,37-3,70 (8H, m), 3,14 (2H, d, $J=12,8$ Hz).
ESI-MS: $m/z=169$ (M+H) $^+$.

(Ejemplo de referencia 4) Síntesis de clorhidrato de (R)-3-dimetilaminopiperidina crudo:

45

[Fórmula 25]

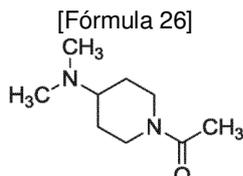


50

Se añadieron una solución acuosa de formalina (35 % en peso, 0,884 ml, 11,2 mmol), ácido acético (0,0290 ml, 0,499 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,11 g, 5,24 mmol) a una solución de 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,500 g, 2,50 mmol) en diclorometano (12,0 ml) a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución acuosa saturada de

hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción, y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol). Se añadió 1,4-dioxano (10,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente y se disolvió el residuo. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 N, 3,74 ml, 14,9 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se precipitó un sólido blanco, se filtró y se recogió, se lavó con hexano, y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (R)-3-dimetilaminopiperidina como un producto crudo.

10 (Ejemplo de referencia 5) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona:

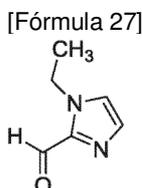


15 Se añadieron piridina (0,922 ml, 9,75 mmol) y anhídrido acético (0,946 ml, 11,7 mmol) a una solución de 4-dimetilaminopiperidina (1,00 g, 7,79 mmol) en diclorometano (7,8 ml) a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción, y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona (0,869 g, 6,78 mmol, 87 %) como un aceite incoloro.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30-1,47 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,25-2,40 (7H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 4,58-4,66 (1H, m).

25 ESI-MS: m/z= 171 (M+H)⁺.

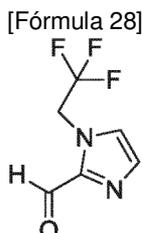
(Ejemplo de referencia 6) Síntesis de 1-etil-1H-imidazol-2-carbaldehído:



30 Se añadió una solución de n-butilitio en n-hexano (1,6 M, 7,15 ml, 11,4 mmol) gota a gota a una solución de 1-etil-1H-imidazol (1,00 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (26 ml) a -78 °C y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió N,N-dimetilformamida (2,42 ml, 31,2 mmol) al líquido de reacción a la misma temperatura, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora y, a continuación, la temperatura del líquido de reacción se aumentó hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-etil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,12 g, 9,02 mmol, 87 %) como un aceite amarillo.

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (3H, t, J=7,6 Hz), 4,45 (2H, c, J=7,6 Hz), 7,18 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=1,6 Hz), 9,82 (1H, s).

45 (Ejemplo de referencia 7) Síntesis de 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído:



50 Se añadió reactivo de Dess-Martin (1,02 g, 2,40 mmol) a una solución de (1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)metanol (0,360 g, 2,00 mmol) en diclorometano (20,0 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura

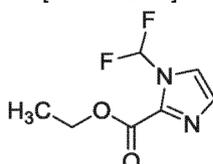
ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,335 g, 1,88 mmol, 94 %) como un sólido blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,16 (2H, c, $J=8,0$ Hz), 7,25 (1H, sa), 7,38 (1H, sa), 9,83-9,85 (1H, m).
ESI-MS: $m/z= 179$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 8) Síntesis de 1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo:

10

[Fórmula 29]



Se añadieron carbonato potásico (1,28 g, 9,28 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (1,31 g, 8,56 mmol) a una solución de 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 7,14 mmol) en acetonitrilo (35 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas. Además, se añadieron carbonato potásico (0,640 g, 4,63 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (0,660 g, 4,33 mmol) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a 80 °C durante 8 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua destilada al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0,838 g, 4,41 mmol, 62 %) como un aceite incoloro.

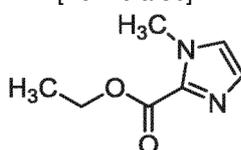
15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,47 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 8,16 (1H, t, $J=60,8$ Hz).

20

(Ejemplo de referencia 9) Síntesis de 1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo:

25

[Fórmula 30]



30

Se añadieron trietilamina (3,40 ml, 24,4 mmol) y cloroformiato de etilo (2,34 ml, 24,4 mmol) a una solución de 1-metil-1H-imidazol (1,00 g, 12,2 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml) a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 9,73 mmol, 80 %) como un sólido blanco.

35

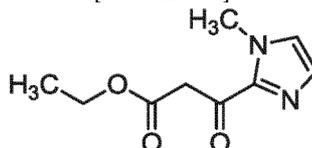
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,40 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 7,01-7,03 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

ESI-MS: $m/z= 155$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

(Ejemplo de referencia 10) Síntesis de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo:

[Fórmula 31]



45 Una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 N, 14,6 ml, 14,6 mmol) se añadió a una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 9,73 mmol) en metanol (15,0 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción para la neutralización y, a continuación, el líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, y se añadió etanol. El precipitado se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se disolvió en acetonitrilo (7,0 ml) y se añadió carbonildiimidazol (1,54 g, 9,52 mmol) a temperatura ambiente. El líquido de

50

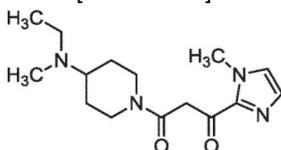
reacción se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas (líquido de reacción A). De forma separada, cloruro de magnesio (0,997 g, 10,5 mmol) se disolvió en acetonitrilo (7,0 ml) y se añadieron una sal de potasio de malonato de etilo (1,70 g, 9,99 mmol) y trietilamina (2,98 ml, 21,4 mmol) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas (líquido de reacción B). El líquido de reacción A se añadió al líquido de reacción B a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de haber añadido ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción, el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0,721 g, 3,67 mmol, 38 %) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,01 (3H, s), 4,13 (2H, s), 4,21 (2H, c, J=7,2 Hz), 7,05-7,07 (1H, m), 7,15-7,17 (1H, m).

ESI-MS: m/z=197 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 11) Síntesis de 1-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona:

[Fórmula 32]



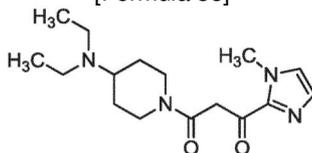
Se añadió 4-etilmetilaminopiperidina cruda (0,130 g, 0,917 mmol) a una solución de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0,150 g, 0,765 mmol) en tolueno (0,38 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a 110 °C durante 10 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-1-imidazol-2-il)propan-1,3-diona (0,191 g, 0,653 mmol, 85 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,40-1,70 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,48-2,67 (4H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,62-4,70 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

ESI-MS: m/z= 293 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 12) Síntesis de 1-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona:

[Fórmula 33]



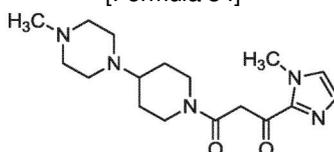
Se añadió 4-dietilaminopiperidina cruda (0,143 g, 0,917 mmol) a una solución de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0,150 g, 0,765 mmol) en tolueno (0,38 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a 110 °C durante 10 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona (0,0750 g, 0,245 mmol, 32 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02 (6H, t, J=6,8 Hz), 1,37-1,58 (2H, m), 1,73-1,98 (2H, m), 2,48-2,78 (6H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,80-3,88 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,14-4,28 (2H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m).

ESI-MS: m/z= 307 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 13) Síntesis de 1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propan-1,3-diona:

[Fórmula 34]



Se añadió 4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidina (0,170 g, 0,927 mmol) a una solución de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0,200 g, 1,02 mmol) en tolueno (0,46 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se

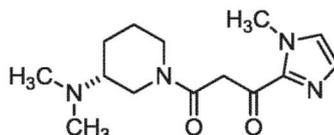
agitó a 110 °C durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propan-1,3-diona (0,290 g, 0,870 mmol, 94 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38-1,60 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,36-2,68 (9H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,79-3,88 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,13-4,28 (2H, m), 4,57-4,90 (1H, m), 7,02-7,04 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m).

ESI-MS: m/z= 334 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia14) Síntesis de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona:

[Fórmula 35]



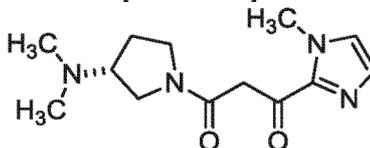
Se añadieron clorhidrato de (R)-3-dimetilaminopiperidina crudo (0,186 g, 0,927 mmol) y diisopropiletilamina (0,809 ml, 4,63 mmol) a 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0,200 g, 1,02 mmol) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona (0,140 g, 0,503 mmol, 54 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35-1,85 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,16-2,38 (7H, m), 2,42-2,68 (1H, m), 2,87-3,05 (1H, m), 3,63-3,76 (1H, m), 3,84-4,02 (4H, m), 4,12-4,32 (2H, m), 4,53-4,70 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

ESI-MS: m/z= 279 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia15) Síntesis de (R)-1-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona:

[Fórmula 36]



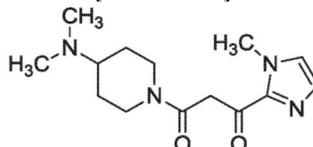
Se añadió (R)-3-dimetilaminopirrolidina (0,106 g, 0,927 mmol) a 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo (0,200 g, 1,02 mmol) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a 110 °C durante 6 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener (R)-1-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona (0,220 g, 0,832 mmol, 90 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-2,22 (6H, m), 1,85-1,98 (1H, m), 2,07-2,22 (1H, m), 2,65-2,87 (1H, m), 3,18-3,90 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,12-4,16 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m).

ESI-MS: m/z= 265 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 16) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona:

[Fórmula 37]

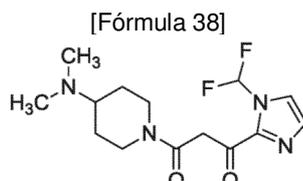


Se añadió una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 7,05 ml, 14,1 mmol) gota a gota a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona (1,00 g, 5,87 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (1,09 g, 7,05 mmol) en tetrahidrofurano (9,0 ml) se añadió al líquido de reacción a la misma temperatura. El líquido de reacción se agitó durante 1 hora y, a continuación, se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Una solución acuosa saturada de cloruro amónico y una solución acuosa de carbonato potásico se añadieron de forma secuencial al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona (0,990 g, 3,56 mmol, 61 %) como un aceite incoloro.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,5 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,22-41 (7H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,80-3,89 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,23 (2H, dd, $J=15,6, 36,8$ Hz), 4,55-4,67 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,14 (1H, s).
ESI-MS: $m/z= 279$ (M+H) $^+$.

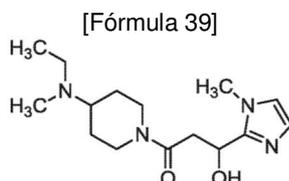
- 10 (Ejemplo de referencia 17) Síntesis de 1-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-il)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1,3-diona:



- 15 Una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 2,19 ml, 4,37 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanon (0,310 g, 1,82 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) a -78 °C y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de 1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0,415 g, 2,19 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se añadió al líquido de reacción a la misma temperatura. El líquido de reacción se agitó durante 1 hora y se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadieron
- 20 una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa de carbonato potásico de forma secuencial al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-il)-3-

- 25 (4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1,3-diona (0,311 g, 0,989 mmol, 54 %) como un aceite amarillo.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38-1,58 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,05 (6H, s), 2,31-2,42 (1H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 4,22 (2H, dd, $J=15,6, 24,6$ Hz), 4,55-4,62 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,08 (1H, t, $J=60,8$ Hz).
ESI-MS: $m/z= 315$ (M+H) $^+$.

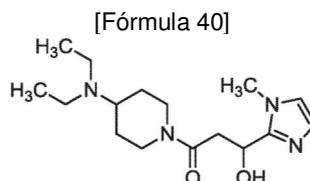
- 30 (Ejemplo 1) Síntesis de 1-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:



- 35 Se añadió borohidruro de sodio (0,0220 g, 0,582 mmol) a una solución de 1-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona (0,160 g, 0,547 mmol) en metanol (2,7 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una
- 40 solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0699 g, 0,237 mmol, 43 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 1) como un aceite incoloro.

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,10 (3H, m), 1,35-1,58 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,23-2,25 (3H, m), 2,56-2,67 (4H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 4,60-4,74 (2H, m), 5,18-5,25 (1H, m), 6,85-6,87 (1H, m), 6,92-6,94 (1H, m).
ESI-MS: $m/z= 295$ (M+H) $^+$.

(Ejemplo 2) Síntesis de 1-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

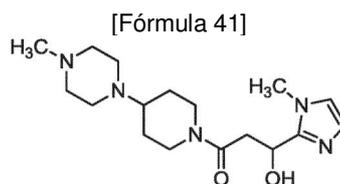


5 Se añadió borohidruro de sodio (0,0109 g, 0,287 mmol) a una solución de 1-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1,3-diona (0,0800 g, 0,261 mmol) en metanol (1,3 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0561 g, 0,182 mmol, 70 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 2) como un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,94 (6H, t, $J=6,8$ Hz), 1,05-1,75 (5H, m), 2,42-3,10 (8H, m), 3,64 (3H, s), 3,93-4,02 (1H, m), 4,32-4,43 (1H, m), 5,00-5,08 (1H, m), 5,34-5,42 (1H, m), 6.69-6,71 (1H, m), 7,01-7,03 (1H, m).
ESI-MS: $m/z= 309$ (M+H) $^+$.

(Ejemplo 3) Síntesis de 3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona:

20

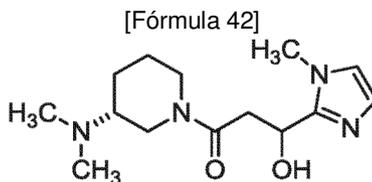


25 Se añadió borohidruro de sodio (0,0360 g, 0,957 mmol) a una solución de 1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propan-1,3-diona (0,290 g, 0,870 mmol) en metanol (4,4 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción y el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,140 g, 0,417 mmol, 48 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 3) como un aceite incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,45-1,66 (4H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,26-2,30 (3H, s), 2,38-2,70 (8H, m), 2,98-3,23 (3H, m), 3,77 (3H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 5,17-5,25 (1H, m), 6,85-6,88 (1H, m), 6,92-6,95 (1H, m).
ESI-MS: $m/z= 336$ (M+H) $^+$.

(Ejemplo 4) Síntesis de 1-((R)-3-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

40

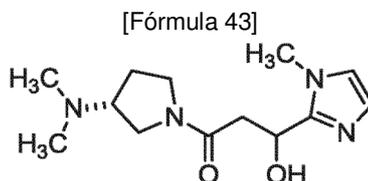


45 Se añadió borohidruro de sodio (0,0210 g, 0,553 mmol) a una solución de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propano-1,3-diona (0,140 g, 0,503 mmol) en etanol (2,5 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-((R)-3-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,120 g, 0,428 mmol, 85 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del

ejemplo 4) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,33-1,43 (1H, m), 1,57-1,90 (1H, m), 2,14-2,24 (6H, m), 2,45-2,54 (4H, m), 2,75-3,06 (3H, m), 3,63-4,40 (5H, m), 4,99-5,08 (1H, m), 5,32-5,42 (1H, m), 6,70-6,73 (1H, m), 7,01-7,03 (1H, m).
ESI-MS: $m/z= 281$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

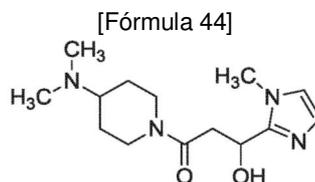
5 (Ejemplo 5) Síntesis de 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:



10 Se añadió borohidruro de sodio (0,0350 g, 0,916 mmol) a una solución de (R)-1-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propano-1,3-diona (0,220 g, 0,832 mmol) en etanol (4,2 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,209 g, 0,785 mmol, 94 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 5) como un aceite incoloro.

15
20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,50-1,78 (1H, m), 1,93-2,18 (7H, m), 2,60-2,95 (3H, m), 3,05-3,80 (7H, m), 4,98-5,07 (1H, m), 5,38-5,43 (1H, m), 6,71-6,73 (1H, m), 7,02-7,04 (1H, m).
ESI-MS: $m/z= 267$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

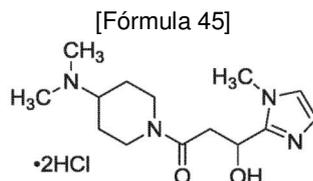
25 (Ejemplo 6) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:



30 Se añadió una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,162 ml, 0,323 mmol) gota a gota a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona (0,0500 g, 0,294 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) a -78 °C y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,0390 g, 0,352 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 ml) se añadió al líquido de reacción a la misma temperatura. El líquido de reacción se agitó durante 1 hora y, a continuación, se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Una solución acuosa saturada de cloruro amónico y una solución acuosa de carbonato potásico se añadieron de forma secuencial al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0220 g, 0,0785 mmol, 27 %) como un aceite incoloro.

35
40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,53 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,27-2,41 (7H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,98-3,23 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 4,58-4,82 (2H, m), 5,18-5,26 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,93 (1H, s).
ESI-MS: $m/z= 281$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45 (Ejemplo 7) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona



50 Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,086 ml, 0,086 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0220 g, 0,0785 mmol) en agua (0,156 ml) a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y

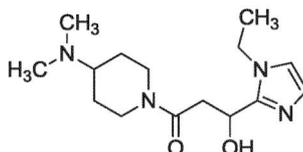
se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0220 g, 0,0623 mmol, 79 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 7) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ: 1,40-1,70 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,72-2,77 (7H, m), 2,95-3,13 (3H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,97-4,06 (1H, m), 4,38-4,48 (1H, m), 6,40-6,47 (1H, m), 7,24-7,28 (2H, m).
ESI-MS: m/z= 281 (M+H)⁺.

(Ejemplo 8) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-3-hidroxiopropan-1-ona:

10

[Fórmula 46]



15

Una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,969 ml, 1,94 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona (0,300 g, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) a -78 °C y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de 1-etil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,262 g, 2,12 mmol) en tetrahidrofurano (2,8 ml) se añadió al líquido de reacción. El líquido de reacción se agitó durante 1 hora y, a continuación, se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Una solución acuosa saturada de cloruro amónico y una solución acuosa de carbonato potásico se añadieron de forma secuencial al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (0,221 g, 0,751 mmol, 43 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 8) como un aceite incoloro.

20

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04-1,21 (1H, m), 1,32 (4H, t, J=7,2 Hz), 1,62-1,80 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,24-2,35 (1H, m), 2,42-2,59 (1H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 2,95-3,13 (2H, m), 3,90-4,08 (3H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 5,38-5,42 (1H, m), 6,74 (1H, s), 7,10 (1H, s).

25

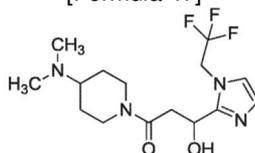
ESI-MS: m/z= 295 (M+H)⁺.

30

(Ejemplo 9) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

35

[Fórmula 47]



40

Una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,0 M, 0,862 ml, 1,72 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona (0,267 g, 1,57 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) a -78 °C y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,335 g, 1,88 mmol) en tetrahidrofurano (1,9 ml) se añadió al líquido de reacción a la misma temperatura y se agitó durante 1 hora y se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Una solución acuosa saturada de cloruro amónico y una solución acuosa de carbonato potásico se añadieron de forma secuencial al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,192 g, 0,551 mmol, 35 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 9) como un aceite incoloro.

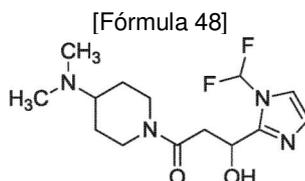
45

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,41 (2H, m), 1,64-1,80 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,25-2,37 (1H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 2,80-3,12 (3H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,29-4,39 (1H, m), 5,00-5,18 (3H, m), 5,60-5,68 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,17 (1H, s).

50

ESI-MS: m/z= 349 (M+H)⁺.

(Ejemplo 10) Síntesis de 3-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona:

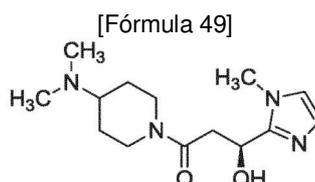


Se añadió borohidruro de sodio (0,0560 g, 1,48 mmol) a una solución de 1-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-il)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propano-1,3-diona (0,310 g, 0,986 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 3-(1-(difluorometil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona (0,202 g, 0,639 mmol, 65 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 10) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,08-1,40 (2H, m), 1,64-1,80 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,49-2,62 (1H, m), 2,80-3,12 (3H, m), 3,88-3,97 (1H, m), 4,28-4,37 (1H, m), 5,18-5,26 (1H, m), 5,83 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,93 (1H, t, $J=60,0$ Hz).

ESI-MS: $m/z=317$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 11) Síntesis de (S)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:



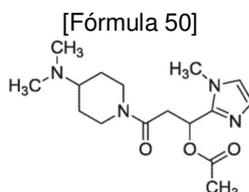
La resolución óptica de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (3,32 g) se llevó a cabo mediante purificación por HPLC. El eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener (S)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,467 g, > 99 % ee) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 11) como un sólido blanco.

Tiempo de retención de HPLC: 8,4 min; aparato: sistema LC-10ADvp fabricado por Shimadzu Corporation; columna: CHIRALCEL OZ-H, 4,6 x 250 mm (fabricada por Daicel Corporation); disolvente: metanol que contiene etilendiamina al 0,01 % (v/v); caudal: 0,5 ml/min; procedimiento de detección: UV 220 nm; temperatura de la columna: 40 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,53 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,27-2,41 (7H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,98-3,23 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 4,58-4,82 (2H, m), 5,18-5,26 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,93 (1H, s).

ESI-MS: $m/z=281$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 12) Síntesis de acetato de 3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropilo:



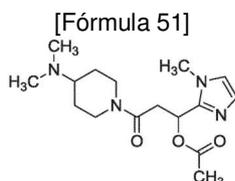
Se añadieron piridina (0,042 ml, 0,51 mmol) y anhídrido acético (0,042 ml, 0,51 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,120 g, 0,428 mmol) en diclorometano (2,1 ml) a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, se añadió anhídrido acético (0,020 ml, 0,24 mmol) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener acetato de 3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-

oxopropilo (0,114 g, 0,353 mmol, 82 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 12) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,08-1,47 (2H, m), 1,68-1,92 (2H, m), 2,04 (3H, dd, $J=2,4$ Hz), 2,21-2,38 (7H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 2,96-3,14 (2H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,83 (3H, d, $J=4,0$ Hz), 3,89-4,00 (1H, m), 4,45-4,53 (1H, m), 6,21-6,29 (1H, m), 6,79 (1H, m), 6,98 (1H, m).

ESI-MS: $m/z= 323$ (M+H) $^+$.

(Ejemplo 13) Síntesis de pentanoato de 3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropilo:



Se añadieron piridina (0,069 ml, 0,86 mmol) y cloruro de pentanoilo (0,093 ml, 0,79 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,200 g, 0,713 mmol) en diclorometano (3,5 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro amónico se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener pentanoato de 3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropilo (0,101 g, 0,277 mmol, 39 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo 13) como un aceite incoloro.

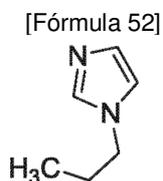
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,77-0,85 (3H, m), 0,98-1,33 (4H, m), 1,41-1,50 (2H, m), 1,60-1,79 (2H, m), 2,11-2,15 (6H, m), 2,20-2,33 (3H, m), 2,89-3,02 (2H, m), 3,22-3,34 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,84-3,92 (1H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 6,10-6,15 (1H, m), 6,77-6,82 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m).

ESI-MS: $m/z= 365$ (M+H) $^+$.

En los siguientes ejemplos comparativos, se seleccionaron clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (el compuesto del ejemplo comparativo 1); sulfato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona monohidrato (el compuesto del ejemplo comparativo 2); clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (el compuesto del ejemplo comparativo 3); clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (el compuesto del ejemplo comparativo 4); clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (el compuesto del ejemplo comparativo 5); y clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (el compuesto del ejemplo comparativo 6) entre derivados de imidazol que se describen en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4) como compuestos comparativos adecuados.

Los compuestos de los ejemplos comparativos 1 a 6 se prepararon de la misma manera que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4), de la siguiente manera.

(Ejemplo de referencia 18) Síntesis de 1-propil-1H-imidazol:

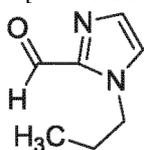


Se añadió hidruro sódico (55 %, 0,966 g, 22,1 mmol) a una solución de imidazol (1,37 g, 20,1 mmol) en tetrahidrofurano (50,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se añadió 1-bromopropano (5,48 ml, 60,3 mmol) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con tetrahidrofurano y, a continuación, el filtrado y la solución de lavado se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener 1-propilimidazol (2,07 g, 18,8 mmol, 93 %) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,81 (2H, td, $J=7,2, 14,4$ Hz), 3,90 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 6,91 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,46 (1H, s).

(Ejemplo de referencia 19) Síntesis de 1-propil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 53]



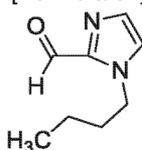
5 Una solución de 1-propil-1H-imidazol (1,67 g, 15,2 mmol) en tetrahidrofurano (30,4 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió n-butilitio (solución en n-hexano 1,62 M, 10,3 ml, 16,7 mmol) al líquido de reacción a -78 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se añadió N,N-dimetilformamida (1,41 ml, 18,2 mmol) a -78 °C. Después de que el líquido de reacción se agitara a la misma temperatura durante 1 hora, la temperatura del líquido de reacción se aumentó hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro amónico se añadió al líquido de reacción y, a continuación, se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 1-propil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,492 g, 3,56 mmol, 24 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,91-0,95 (3H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 4,34-4,38 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,28 (1H, s), 9,82 (1H, s).

ESI-MS: m/z= 139 (M+H)⁺.

20 (Ejemplo de referencia 20) Síntesis de 1-butil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 54]



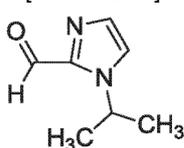
25 Una solución de 1-butil-1H-imidazol (1,00 g, 8,05 mmol) en tetrahidrofurano (16,1 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió n-butilitio (solución en n-hexano 1,62 M, 5,5 ml, 8,86 mmol) al líquido de reacción a -78 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se añadió N,N-dimetilformamida (0,75 ml, 9,66 mmol) a -78 °C. Después de que el líquido de reacción se agitara a la misma temperatura durante 1 hora, la temperatura del líquido de reacción se aumentó hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro amónico se añadió al líquido de reacción y, a continuación, se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 1-butil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,02 g, 6,70 mmol, 83 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,33 (2H, td, J=7,2, 14,8 Hz), 1,75-1,78 (2H, m), 4,34 (2H, t, J=7,2 Hz), 7,15 (1H, s), 7,28 (1H, s), 9,81 (1H, s).

ESI-MS: m/z= 153 (M+H)⁺.

40 (Ejemplo de referencia 21) Síntesis de 1-isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 55]



45 Se añadieron carbonato potásico (0,863 g, 6,24 mmol) y 2-yodopropano (0,614 ml, 6,24 mmol) a una solución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (0,500 g, 5,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,2 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua destilada al líquido de reacción. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 1- isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,355 g, 2,57 mmol, 49 %) como un aceite incoloro.

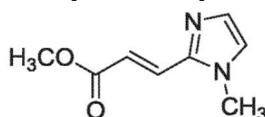
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,48 (3H, d, J=6,4 Hz), 5,48 (1H, quint, J=6,4 Hz), 7,30 (1H, s),

7,33 (1H, s), 9,83 (1H, s).
ESI-MS: m/z= 139 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 22) Síntesis de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo:

5

[Fórmula 56]



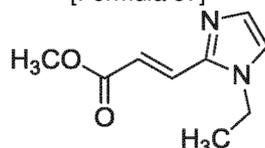
Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (33,4 g, 99,9 mmol) a una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (10,0 g, 90,8 mmol) en diclorometano (240 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con disolvente mezcla de hexano/diclorometano = 19/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (11,9 g, 71,6 mmol, 79 %) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,82 (1H, d, J=15,6 Hz), 6,98 (1H, sa), 7,16 (1H, sa), 7,53 (1H, d, J=15,6 Hz).
ESI-MS: m/z= 167 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 23) Síntesis de 3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo:

20

[Fórmula 57]



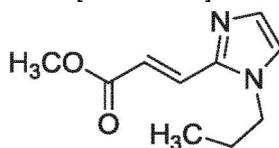
Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (3,15 g, 9,42 mmol) a una solución de 1-etil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,17 g, 9,42 mmol) en diclorometano (28,3 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con disolvente mezcla de hexano/diclorometano = 20/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (0,670 g, 3,72 mmol, 39 %) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (3H, t, J=7,6 Hz), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, dd, J=7,6, 14,8 Hz), 6,85 (1H, d, J=15,2 Hz), 7,03 (1H, sa), 7,17 (1H, sa), 7,52 (1H, d, J=15,2 Hz).
ESI-MS: m/z= 181 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 24) Síntesis de 3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo:

35

[Fórmula 58]



Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (1,31 g, 3,92 mmol) a una solución de 1-propil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,492 g, 3,56 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con un disolvente mezcla de hexano/diclorometano = 19/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (0,520 g, 2,68 mmol, 75 %) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,75-1,85 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 6,85 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,00 (1H, sa), 7,16 (1H, sa), 7,50 (1H, d, J=15,6 Hz).
ESI-MS: m/z= 195 (M+H)⁺.

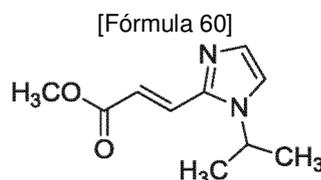
(Ejemplo de referencia 25) Síntesis de 3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo:



Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (2,47 g, 7,37 mmol) a una solución de 1-butil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,02 g, 6,70 mmol) en diclorometano (18,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con disolvente mezcla de hexano/diclorometano = 19/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (1,23 g, 5,91 mmol, 88 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 6,84 (1H, d, $J=15,2$ Hz), 7,00 (1H, sa), 7,16 (1H, sa), 7,50 (1H, d, $J=15,2$ Hz).
ESI-MS: $m/z=209$ (M+H) $^+$.

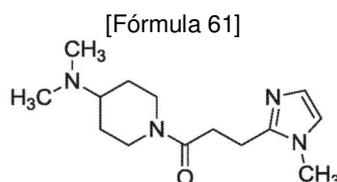
(Ejemplo de referencia 26) Síntesis de 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo:



Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,932 g, 2,79 mmol) a una solución de 1-isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,350 mg, 2,53 mmol) en diclorometano (7,59 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con disolvente mezcla de hexano/diclorometano = 20/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (0,362 g, 1,86 mmol, 74 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,50 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,50 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,62 (1H, quint, $J=6,4$ Hz), 6,87 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,10 (1H, sa), 7,18 (1H, sa), 7,56 (1H, d, $J=15,6$ Hz).
ESI-MS: $m/z=195$ (M+H) $^+$.

(Ejemplo de referencia 27) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:



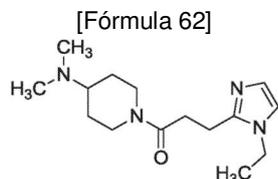
Se añadió paladio-carbono (mojado al 10 %, 15 mg) a una solución de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (0,180 g, 1,08 mmol) en etanol (4,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (1,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo y el líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 N, 1,19 ml, 1,19 mmol) se añadió al líquido de reacción a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo (10,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadieron diisopropiletilamina (0,568 ml, 3,25 mmol), HBTU (0,616 g, 1,63 mmol) y 4-(dimetilamino)piperidina (0,125 g, 0,975 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,179 g, 0,68 mmol, 63 %) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29-1,43 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,29-2,38 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 3,62 (3H, s), 3,98-4,05 (1H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 265 (M+H)^+$.

(Ejemplo de referencia 28) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

5



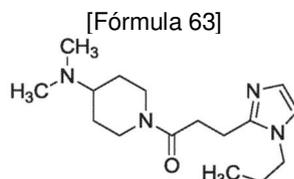
Se añadió paladio-carbono (mojado al 10 %, 65 mg) a una solución de 3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (0,670 g, 3,71 mmol) en metanol (14,8 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (3,70 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo y el líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 N, 4,07 ml, 4,07 mmol) al líquido de reacción a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo (37,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadieron diisopropiletilamina (1,94 ml, 11,1 mmol), HBTU (2,10 g, 5,54 mmol) y 4-(dimetilamino)piperidina (0,427 g, 3,33 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,365 g, 1,31 mmol, 35 %) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,40 (5H, m), 1,83-1,87 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,31-2,37 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,93-2,98 (5H, m), 3,93-4,04 (3H, m), 4,01-4,04 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 6,94 (1H, d, $J=1,6$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 279 (M+H)^+$.

(Ejemplo de referencia 29) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

30

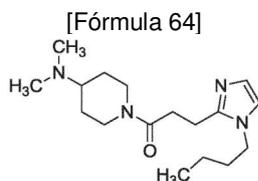


Se añadió paladio-carbono (mojado al 10 %, 19 mg) a una solución de 3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (260 mg, 1,34 mmol) en metanol (5,0 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (1,50 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo y el líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 N, 1,47 ml, 1,47 mmol) se añadió al líquido de reacción a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo (16,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadieron diisopropiletilamina (0,863 ml, 4,94 mmol), HBTU (0,937 g, 2,47 mmol) y 4-(dimetilamino)piperidina (0,190 g, 1,48 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (110 mg, 0,376 mmol, 28 %) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 1,71-1,88 (4H, m), 2,27 (6H, s), 2,28-2,39 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,90-3,05 (5H, m), 3,86 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,00-4,09 (1H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=1,6$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 293 (M+H)^+$.

(Ejemplo de referencia 30) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)propano-1-ona:

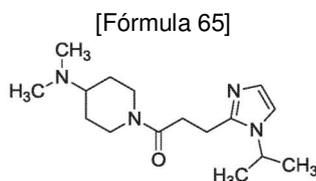


5 Se añadió paladio-carbono (mojado al 10 %, 19 mg) a una solución de 3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (260 mg, 1,25 mmol) en etanol (5,0 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (1,5 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo y el líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 N, 1,47 ml, 1,47 mmol) al líquido de reacción a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo (15,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadieron diisopropiletilamina (0,801 ml, 4,59 mmol), HBTU (0,870 g, 2,29 mmol) y 4-(dimetilamino)piperidina (0,176 g, 1,38 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)propano-1-ona (120 mg, 0,392 mmol, 31 %) como un aceite incoloro.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,29-1,43 (4H, m), 1,65-1,74 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,25-2,37 (7H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 3,88 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,98-4,06 (1H, m), 4,56-4,66 (1H, m), 6,81 (1H, sa), 6,92 (1H, sa).

15 ESI-MS: m/z= 307 (M+H)⁺.

20 (Ejemplo de referencia 31) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propano-1-ona:

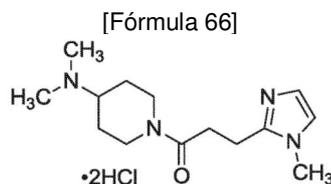


30 Se añadió paladio-carbono (mojado al 10 %, 36 mg) a una solución de 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)acrilato de (E)-metilo (362 mg, 1,86 mmol) en metanol (7,46 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (1,86 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo y el líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 N, 2,05 ml, 2,05 mmol) se añadió al líquido de reacción a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo (18,6 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadieron diisopropiletilamina (0,976 ml, 5,59 mmol), HBTU (1,06 g, 2,80 mmol) y 4-(dimetilamino) piperidina (0,215 g, 1,68 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propano-1-ona (335 mg, 1,15 mmol, 62 %) como un aceite incoloro.

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32-1,42 (8H, m), 1,83-1,86 (2H, m), 2,27-2,34 (7H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,96-3,02 (5H, m), 4,03-4,06 (1H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 4,61-4,64 (1H, m), 6,91 (1H, sa), 6,95 (1H, sa).

45 ESI-MS: m/z= 293 (M+H)⁺.

(Ejemplo comparativo 1) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

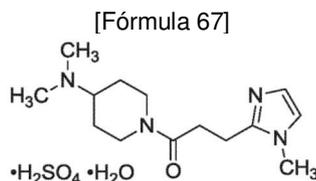


5 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 3,69 ml, 14,8 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (1,50 g, 5,67 mmol) en éter dietílico (60,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (100 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (1,41 g, 4,18 mmol, 74 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo comparativo 1) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ: 1,53-1,80 (2H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,88 (6H, s), 3,01-3,08 (2H, m), 3,15-3,26 (3H, m), 3,47-3,58 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,08-4,16 (1H, m), 4,50-4,59 (1H, m), 7,29-7,33 (2H, m).

15 ESI-MS; como 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z= 265 (M+H)⁺.

(Ejemplo comparativo 2) Síntesis de sulfato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona monohidrato:

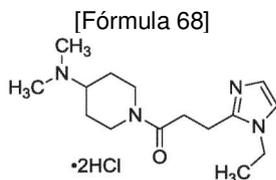


20 Se añadieron ácido sulfúrico concentrado (2,49 g, 25,4 mmol), agua (1,83 g, 102 mmol) y un cristal de siembra (50 mg, 0,13 mmol) de sulfato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona monohidrato a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (6,72 g, 25,4 mmol) en DMSO (100 ml) a 80 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas, a 50 °C durante 2,5 horas y a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó de forma secuencial con DMSO (20 ml) y metil etil cetona (40 ml) y se secó a temperatura ambiente para obtener sulfato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona monohidrato (8,42 g, 22,1 mmol, 87 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo comparativo 2) como un cristal blanco.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,95 (2H, a), 2,44-2,57 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,74-2,88 (4H, m), 3,00 (1H, t, J=12,0 Hz), 3,22 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,02 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,47 (1H, d, J=12,8 Hz), 6,87 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,11 (1H, d, J=1,2 Hz).

ESI-MS; como 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z= 265 (M+H)⁺.

35 (Ejemplo comparativo 3) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

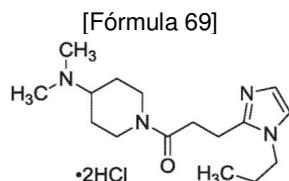


40 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 1,07 ml, 2,14 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,271 g, 0,973 mmol) en éter dietílico (19,5 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (58,5 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,283 g, 0,806 mmol, 83 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo comparativo 3) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ: 1,32 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,45 (1H, ddd, J=4,4, 12,4, 24,4), 1,58 (1H, ddd, J=4,4, 12,4, 24,4), 1,99-2,07 (2H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,73 (6H, s), 2,90-2,93 (2H, m), 3,03-3,13 (3H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,96-3,99 (1H, m), 4,06 (2H, d, J=7,2 Hz), 4,38-4,42 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,26 (1H, d, J=2,4 Hz).

50 ESI-MS; como 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-etil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z= 279 (M+H)⁺.

(Ejemplo comparativo 4) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

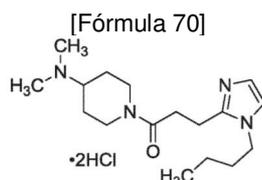


5 Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 0,245 ml, 0,978 mmol) se añadió a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,110 g, 0,376 mmol) en éter dietílico (4,00 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (7,00 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,105 g, 0,287 mmol, 76 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo comparativo 4) como un sólido blanco.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,50-1,80 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,86 (6H, s), 3,02-3,08 (2H, m), 3,15-3,28 (3H, m), 3,45-3,57 (1H, m), 4,08-4,16 (3H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 7,32 (1H, sa), 7,38 (1H, sa).

15 ESI-MS; como 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-propil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: $m/z=293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo comparativo 5) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

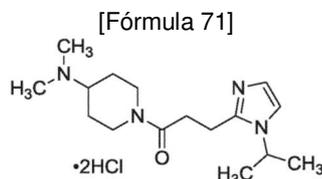


25 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 0,255 ml, 1,02 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,120 g, 0,392 mmol) en éter dietílico (4,00 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (7,00 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,136 g, 0,358 mmol, 91 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo comparativo 5) como un sólido blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ : 0,93 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,52-1,86 (4H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,86 (6H, s), 3,02-3,08 (2H, m), 3,15-3,27 (3H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 4,06-4,18 (3H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

35 ESI-MS: como 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-butil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: $m/z=307$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo comparativo 6) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:



40 Una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 1,06 ml, 2,13 mmol) se añadió a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,283 g, 0,967 mmol) en éter dietílico (19,3 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (58,5 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,313 g, 0,806 mmol, 92 %) (en lo sucesivo, se denominará el compuesto del ejemplo comparativo 6) como un sólido blanco.

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ : 1,36-1,63 (8H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,58-2,74 (1H, m), 2,74 (6H, s), 2,91-2,94 (2H, m), 3,04-3,16 (3H, m), 3,36-3,44 (1H, m), 3,97-4,01 (1H, m), 4,39-4,42 (1H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

50 ESI-MS: como 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: $m/z=293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 14) Efecto sobre el dolor neuropático en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón:

Utilizando un modelo de ligadura parcial del nervio ciático (modelo Seltzer) en ratones mediante el cual se puede evaluar el dolor neuropático, se investigó la acción analgésica de un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Como el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se utilizó para la evaluación el compuesto del ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13.

1. Procedimiento experimental:

Se preparó el modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón según el procedimiento de Seltzer et al. (Malmberg et al., Pain, vol. 76, pág. 215-222, 1998).

Ratones Slc: ICR (5 semanas de vida, macho; de Japan SLC, Inc.) o ratones Crl: CD1 (ICR) (5 semanas de vida, macho; de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) se anestesiaron con pentobarbital de sodio (70 mg/kg, administración intraperitoneal). Se expuso el nervio ciático en la región femoral de la pata posterior derecha de cada ratón y se ligó firmemente tres veces con sutura de seda de 8-0 (de NATSUME SEISAKUSHO CO., LTD.) bajo un estereomicroscopio de tal modo que solo la mitad del espesor del nervio se atrapara en la ligadura. Un grupo de ratones tratados de este modo se denominó grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Un grupo de ratones cuyo nervio ciático sólo se expuso, pero no se ligó, se denominó grupo de cirugía falsa.

La evaluación del dolor neuropático (en lo sucesivo, se denominará prueba de von Frey) se llevó a cabo de la siguiente manera. Los ratones se acondicionaron, como mínimo, durante una hora en una jaula acrílica para la medición (de NATSUME SEISAKUSHO CO. LTD. o SHINANO SEISAKUSHO) colocada en una red de alambre. A continuación, utilizando un filamento (de North Coast Medical o neurociencia) que ejerció una presión de 0,16 g, los ratones se sometieron a un estímulo táctil mecánico mediante la aplicación del filamento a la superficie plantar de la pata posterior derecha 3 veces, cada una durante 3 segundos, con un intervalo de 3 segundos. Se registró la respuesta de retracción observada durante cada estímulo táctil mecánico (0, sin respuesta; 1, mostró respuesta de retracción lenta y/o ligera en respuesta a la estimulación; 2, mostró una respuesta de retracción rápida sin estremecimiento ("flinching") (agitación de las patas de forma rápida y continua) ni lameteo ("licking") (lameteo de las patas) en respuesta a la estimulación; 3, mostró una respuesta de retracción rápida con estremecimiento y/o lameteo), y la suma de puntuaciones obtenidas en las pruebas por triplicado (en lo sucesivo, se denominará la puntuación total) se utilizó como un índice de dolor.

Siete días después de la cirugía de ligadura del nervio ciático, el compuesto del ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 (10 mg/kg para cada uno de los compuestos del ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 y 13, de 0,01 a 1 mg/kg para el compuesto del ejemplo 7, de 0,01 a 10 mg/kg para el compuesto del ejemplo 9; de 0,001 a 0,1 mg/kg para el compuesto del ejemplo 11; y de 0,01 a 1 mg/kg para el compuesto del ejemplo 12) o pregabalina como control positivo (10 mg/kg; Bosche Scientific) se disolvió en agua destilada y se administró por vía oral a ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Los grupos de los ratones en el ratón con ligadura parcial del nervio ciático al que se había administrado el compuesto del ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 se denominaron un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 1"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 2"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 3"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 4"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 5"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 7"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 8"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 9"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 10"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 11"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 12"; y un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 13", respectivamente. El grupo de ratón con ligadura parcial del nervio ciático al que se administró pregabalina se denominó grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina". Un grupo en el que se administró agua destilada por vía oral a ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se denominó un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada". Un grupo al que se administró agua destilada por vía oral a ratones del grupo de cirugía falsa se denominó un grupo de "cirugía falsa + agua destilada".

La prueba de von Frey se llevó a cabo antes de la administración oral de un compuesto de prueba (valor previo), una hora, dos horas, y tres horas después de la administración oral de un compuesto de prueba.

2. Resultados:

Los resultados se muestran en la figura 1 a la figura 12. En las figuras, el eje vertical representa la puntuación total (valor promedio \pm error estándar; $n = 5$ a 6 en la figura 1 a la figura 12) en la prueba de von Frey. El valor numérico más alto indica un dolor más fuerte. El eje horizontal representa el tiempo (h) después de la administración de un compuesto de prueba. La eficacia se evaluó estadísticamente mediante la prueba de Welch o de Shirley-Williams de

dos muestras desapareadas utilizando el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" ("ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" en las figuras) de cada tiempo de medición como un control. En las figuras, la marca § o # indica que el valor es estadísticamente significativo en comparación con el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" (§: Prueba de Welch ($p < 0,05$); o #: Prueba de Shirley-Williams ($p < 0,025$)).

De acuerdo con los resultados de la prueba de von Frey, la administración oral del compuesto del ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 ("ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13" mostró una acción analgésica estadísticamente significativa de forma similar al control positivo, pregabalina ("ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina" en las figuras).

A partir de estos resultados, se demostró claramente que un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto analgésico fuerte sobre el dolor neuropático.

(Ejemplo comparativo 7) Efecto sobre el modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón:

Utilizando un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (modelo Seltzer) mediante el cual se puede evaluar el dolor neuropático, se investigó la acción analgésica de los ejemplos comparativos 1, 3, 4, 5 y 6.

1. Procedimiento experimental:

El modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón se preparó según el procedimiento de Seltzer et al. (Malmberg et al., Pain, vol. 76, pág. 215-222, 1998).

Se anestesiaron ratones Slc: ICR (5 semanas de vida, macho; Japan SLC, Inc.) con pentobarbital de sodio (70 mg/kg, administración intraperitoneal). El nervio ciático en la región femoral de la pata posterior derecha de cada ratón se expuso y se ligó firmemente tres veces con sutura de seda de 8-0 (de NATSUME SEISAKUSHO CO., LTD.) bajo un estereomicroscopio de tal modo que la mitad del espesor del nervio se atrapara en la ligadura. Un grupo de ratones tratados de este modo se denominó grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Un grupo de ratones cuyo nervio ciático sólo se expuso, pero no se ligó se denominó grupo de cirugía falsa.

La evaluación del dolor neuropático (en lo sucesivo, se denominará prueba de von Frey) se llevó a cabo de la siguiente manera. Se acondicionaron ratones, como mínimo, durante dos horas en una jaula acrílica para la medición (de NATSUME SEISAKUSHO CO. LTD. o SHINANO SEISAKUSHO) colocada en una red de alambre. A continuación, utilizando un filamento (de North Coast Medical), que ejerce una presión de 0,16 g, los ratones se sometieron a un estímulo táctil mecánico mediante la aplicación del filamento a la superficie plantar de la pata posterior derecha 3 veces, cada una durante 3 segundos, con intervalos de 3 segundos. Se registró la respuesta de retracción observada durante cada un estímulo táctil mecánico (0: sin respuesta; 1: se muestra respuesta de retracción lenta y/o ligera en respuesta a la estimulación; 2: se muestra una respuesta rápida de retracción sin estremecimiento (agitación de las patas de forma rápida y continua) ni lameteo (lameteo de las patas) en respuesta a la estimulación; 3: se muestra una rápida respuesta de retracción con estremecimiento o lameteo. Se utilizó la suma de las puntuaciones obtenidas en las tres pruebas (en lo sucesivo, se denominará la puntuación total) como índice de dolor.

Siete días después de la cirugía de ligadura del nervio ciático, el compuesto de los ejemplos comparativos 1, 3, 4, 5 o 6 (de 0,01 a 1 mg/kg para el compuesto del ejemplo comparativo 1 y 10 mg/kg para cada uno de los compuestos del ejemplo comparativo 3 a 6) o pregabalina (10 mg/kg; Bosche Scientific) que sirve como control positivo se disolvió en agua destilada y, a continuación, se administró por vía oral a ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Los grupos de ratón con ligadura parcial del nervio ciático a los que los compuestos de los ejemplos comparativos 1, 3, 4, 5 y 6 se administraron de forma separada, se denominaron un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo comparativo 1"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo comparativo 3"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo comparativo 4"; un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo comparativo 5"; y un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo comparativo 6", respectivamente. El grupo al que se administró pregabalina, se denominó un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina". Además, un grupo de ratón con ligadura parcial del nervio ciático al que se administró agua destilada por vía oral, se denominó un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático grupo + agua destilada". El grupo de ratón de cirugía falsa al que se administró por vía oral agua destilada, se denominó un grupo de "cirugía falsa + agua destilada".

La prueba de von Frey se llevó a cabo antes de la administración oral de un compuesto de prueba (valor previo), una hora, dos horas y tres horas después de la administración oral.

2. Resultados:

Los resultados del compuesto del ejemplo comparativo 1 se muestran en el lado izquierdo de la figura 14; mientras que los resultados del compuesto del ejemplo comparativo 3, 4, 5 o 6 se muestran en el lado izquierdo de la figura

15. Como referencia, los efectos del compuesto del ejemplo 11 que se muestran en la figura 10 (ejemplo 14) se muestran en el lado derecho de cada una de las figuras 14 y 15.

5 En la figura en el lado izquierdo de cada una de las figuras 14 y 15, el eje vertical representa la puntuación total (promedio \pm error estándar, $n = 4$ a 5) en la prueba de von Frey. El valor numérico más alto indica un dolor más fuerte. El eje horizontal representa el paso del tiempo (h) después de la administración de un compuesto de prueba. La eficacia del compuesto del ejemplo comparativo 1, 3, 4, 5 o 6 se evaluó estadísticamente mediante una prueba t de muestras múltiples desapareadas (corregida mediante Dunnett) utilizando el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" ("ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" en las figuras 14 y 15) de cada tiempo de medición como control. En la figura en el lado izquierdo de cada una de las figuras 14 y 15, la marca "‡" indica que el valor es estadísticamente significativo en comparación con el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" (‡: $p < 0,05$).

15 De acuerdo con los resultados de la prueba de von Frey, la administración oral del compuesto del ejemplo comparativo 1, 3, 4, 5 o 6 ("ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo comparativo 1, 3, 4, 5 o 6" en las figuras 14 y 15) mostró una acción analgésica estadísticamente significativa de forma similar al control positivo, pregabalina ("ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina" en las figuras).

20 Sin embargo, el compuesto del ejemplo comparativo 1 empezó a mostrar una acción analgésica estadísticamente significativa a una dosis de $0,01$ mg/kg; sin embargo, la acción analgésica más fuerte se mostró una hora después de la administración oral. La acción analgésica tendió a disminuir 2 horas y 3 horas más tarde. De forma similar, el compuesto del ejemplo comparativo 3, 4, 5 o 6 mostró la acción analgésica más fuerte una hora después de la administración oral y la acción analgésica tendió a disminuir 2 horas y 3 horas más tarde. Por el contrario, el compuesto del ejemplo 11 empezó a mostrar una acción analgésica estadísticamente significativa a partir de una dosis tan baja como $0,001$ mg/kg y la acción analgésica duró hasta 2 horas después de la administración oral. Además, la acción analgésica del compuesto del ejemplo 11 a una dosis de $0,1$ mg/kg duró 3 horas después de la administración oral. Nótese que, la persistencia de la acción analgésica se confirmó con respecto al compuesto del ejemplo 7 (que se muestra en la figura 6), el compuesto del ejemplo 9 (que se muestra en la figura 8) y el compuesto del ejemplo 12 (que se muestra en la figura 11). Por consiguiente, se demostró que el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene una acción analgésica más persistente contra el dolor neuropático, en comparación con derivados de imidazol que se describen en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4).

35 (Ejemplo 15) Efecto sobre el modelo de síndrome de fibromialgia en ratas:

Utilizando un modelo de síndrome de fibromialgia en ratas mediante el cual se puede evaluar el síndrome de fibromialgia, se investigó la acción analgésica de un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

40 Como el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se utilizó el compuesto del ejemplo 11 para la evaluación.

1. Procedimiento experimental:

45 Para preparar una rata modelo de síndrome de fibromialgia (Sluka et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 302, pág. 1146-1150, 2002; Nagakura et al., Pain, vol. 146, pág. 26-33, 2009; Sluka et al., Pain, vol. 146, pág. 3-4, 2009), que se emplea, de forma general, ampliamente en la investigación básica del síndrome de fibromialgia, se inyectó solución salina ácida ($100 \mu\text{l}$) ajustada a pH 4,0 por vía intramuscular a los músculos gemelos de la pata posterior derecha de una rata Crl: CD(SD) (de 6 a 7 semanas de vida, macho; de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) bajo anestesia por inhalación continua con isoflurano, dos veces (una vez al día del día 1 y el día 6, en el que el día 1 era la fecha en la que la solución salina ácida se administró de forma inicial). Las ratas preparadas de este modo se criaron en una cámara de cría controlada a una temperatura interior de 21 a 25 °C y una humedad interior del 40 al 70 % en condiciones de ingesta voluntaria de comida y agua. De la misma manera, se criaron las ratas a las que se inyectó por vía intramuscular solución salina fisiológica en lugar de solución salina ácida. Las ratas criadas de esta manera y que no estaban afectadas por el síndrome de fibromialgia (grupo de "solución salina fisiológica + agua destilada" en la figura 13) también se utilizaron en el experimento.

60 Siete días después de la administración inicial de solución salina ácida, se midió la alodinia en cada rata. Las ratas que mostraron un umbral de respuesta del 50 % (valor promedio de la pata posterior derecha y la pata posterior izquierda) de 2 g o más a 6 g o menos se seleccionaron como ratas del modelo del síndrome de fibromialgia con la aparición de síndrome de fibromialgia y se sometieron al siguiente experimento de administración. Nótese que, la medición de la alodinia se llevó a cabo mediante la utilización de un filamento de von Frey (de North Coast Medical) según el procedimiento que se describe en una bibliografía conocida (Chaplan et al., Journal of Neuroscience Methods, vol. 53, pág. 55-63, 1994).

65 Las ratas del modelo de síndrome de fibromialgia obtenidas de este modo se dividen en grupos, de tal modo que el

umbral de respuesta del 50 % (valor promedio de la pata posterior derecha y la pata posterior izquierda) de los grupos individuales se igualaron, y se administró un compuesto de prueba a las ratas del modelo de síndrome de fibromialgia el día 7 después de la administración inicial de solución salina ácida.

5 El compuesto del ejemplo 11 (de 0,1 a 10 mg/kg) se disolvió en agua destilada y, a continuación, se administró por vía oral a ratas del modelo de síndrome de fibromialgia ("solución salina ácida + el compuesto del ejemplo 11" en la figura 13). La pregabalina que sirve como control positivo (10 mg/kg; de KEMPROTEC) se disolvió en agua destilada y, a continuación, se administró por vía oral ("solución salina ácida + pregabalina" en la figura 13). Como un control, se administró agua destilada por vía oral a ratas del modelo de síndrome de fibromialgia ("solución salina ácida + agua destilada" en la figura 13). Además, se administró agua destilada por vía oral a ratas no afectadas por el síndrome de fibromialgia ("solución salina fisiológica + agua destilada" en la figura 13). Una hora y tres horas después de la administración oral, se midió la alodinia en ratas individuales para evaluar la acción analgésica. En este tiempo, el valor de umbral del 50 % de respuesta en la medición de la alodinia antes de la administración oral del compuesto de prueba en el día 7 después de la administración de solución salina ácida se definió como el valor previo.

15 2. Resultados:

Los resultados se muestran en la figura 13. En las figuras, el eje vertical representa un umbral de respuesta del 50 % (valor promedio de la pata posterior derecha y la pata posterior izquierda) (g) (valor promedio \pm error estándar, n = 5 a 6). El valor numérico más alto indica que la alodinia se mejora en ratas del modelo de síndrome de fibromialgia.

La figura 13 muestra los resultados de la administración oral del compuesto del ejemplo 11. En la figura, el eje horizontal representa el tiempo antes de la administración oral del compuesto del ejemplo 11 (valor previo) y el tiempo (h) desde la administración oral. En la figura, la marca † o #, indica que el valor es estadísticamente significativo en comparación con el grupo de "solución salina ácida + agua destilada" ("solución salina ácida + agua destilada" en la figura) del cada tiempo de medición como los resultados de la prueba de la t desapareada o la prueba de Williams (†: prueba de la t ($p < 0,05$) o #: Prueba de Williams ($p < 0,025$)).

En el grupo al que se había administrado el compuesto del ejemplo 11 por vía oral ("solución salina ácida + el compuesto del ejemplo 11" en la figura 13), la alodinia observada en las ratas del modelo de síndrome de fibromialgia se mejoró de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo de "solución salina ácida + agua destilada", de forma similar a un control positivo, es decir, el grupo al que se administró pregabalina por vía oral ("solución salina ácida + pregabalina" en la figura 13).

A partir de estos resultados, se demostró claramente que un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es eficaz para síndrome de fibromialgia.

(Ejemplo comparativo 8) Efecto sobre el modelo de síndrome de fibromialgia en ratas:

Utilizando un modelo de síndrome de fibromialgia en ratas mediante el cual se puede evaluar el síndrome de fibromialgia, se investigó la acción analgésica del compuesto del ejemplo comparativo 1.

1. Procedimiento experimental:

Para preparar una rata de modelo de síndrome de fibromialgia (Sluka et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 302, pág. 1146-50, 2002; Nagakura et al., *Pain*, vol. 146, pág. 26-33, 2009; Sluka et al., *Pain*, vol. 146, pág. 3-4, 2009), que se emplea, de forma general, ampliamente en la investigación básica del síndrome de fibromialgia, se inyectó solución salina ácida (100 μ l) ajustada a pH 4,0 por vía intramuscular a los músculos gemelos de la pata posterior derecha de ratas Slc: (SD) (de 6 a 7 semanas de vida, macho; de Japan SLC, Inc.) bajo anestesia por inhalación continua con isoflurano, dos veces (una vez en cada uno del día 1 y el día 6, en la que el día 1 fue la fecha de administración inicial de la solución salina ácida). Las ratas preparadas de este modo se criaron en una cámara de cría controlada a una temperatura interior de 21 a 25 °C y humedad interior del 40 al 70 % en condiciones de ingesta voluntaria de comida y agua. De la misma manera, se criaron las ratas a las que se inyectó solución salina fisiológica por vía intramuscular en lugar de solución salina ácida. Las ratas que se criaron de esta manera y que no estaban afectadas por el síndrome de fibromialgia (grupo de "solución salina fisiológica + agua destilada" en la figura en el lado izquierdo de la figura 16) se utilizaron en el experimento.

Siete días después de la administración inicial de solución salina ácida, se midió la alodinia en cada rata. Las ratas, que mostraron un umbral de respuesta del 50 % (valor promedio de la pata posterior derecha y la pata posterior izquierda) de 6 g o menos, se seleccionaron como ratas del modelo de síndrome de fibromialgia con la aparición de síndrome de fibromialgia y se sometieron al siguiente experimento de administración. Nótese que, la medición de la alodinia se llevó a cabo mediante la utilización de un filamento de von Frey según el procedimiento que se describe en una bibliografía conocida (Chaplan et al., *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 53, pág. 55-63, 1994).

Las ratas del modelo de síndrome de fibromialgia obtenidas de este modo se dividieron en grupos, de tal modo que el umbral de respuesta del 50 % de los grupos individuales se igualó, y el compuesto del ejemplo comparativo 1 (de

0,1 a 1 mg/kg) o un control positivo, pregabalina (10 mg/kg; de Bosche Scientific), que se disolvió en agua destilada, se administró por vía oral a ratas del modelo de síndrome de fibromialgia en el día 7 después de la administración inicial de solución salina ácida. Además, se administró agua destilada por vía oral a ratas del modelo de síndrome de fibromialgia de control (grupo de "solución salina ácida + agua destilada" en la figura 16, izquierda). Nótese que el agua destilada se administró por vía oral a ratas que no estaban afectadas por el síndrome de fibromialgia (grupo de "solución salina fisiológica + agua destilada"). Una hora, dos horas y tres horas después de la administración oral, se midió la alodinia en ratas individuales para evaluar una acción analgésica del compuesto de prueba. En este tiempo, el valor del umbral de respuesta del 50 % en la medición de la alodinia antes de la administración oral del compuesto de prueba en el día 7 después de la administración inicial de solución salina ácida, se definió como el valor previo.

2. Resultados:

Los resultados del compuesto del ejemplo comparativo 1 se muestran en la figura 16, izquierda. Además, el efecto del compuesto del ejemplo 11 que se muestra en la figura 13 (ejemplo 15) se muestra en la figura 16, derecha, por comparación.

En la figura 16, izquierda, el eje vertical representa un umbral de respuesta del 50 % (g) (valor promedio \pm error estándar, $n = 4$ a 6). El valor numérico más alto indica que la alodinia se mejora en ratas del modelo de síndrome de fibromialgia. El eje horizontal representa el valor antes de la administración oral de los compuestos de prueba (valor previo) o el paso del tiempo (h) desde la administración oral. En la figura 16, izquierda, la marca "‡" indica que el valor es estadísticamente significativo (\ddagger : $p < 0,05$) como el resultado de la prueba de la t desapareada de grupos múltiples (corregida por Dunnett) utilizando el grupo de "solución salina ácida + agua destilada" ("solución salina ácida + agua destilada" en la figura 16, izquierda) de cada tiempo de medición como un control.

En el grupo al que se administró el compuesto del ejemplo comparativo 1 por vía oral ("solución salina ácida + el compuesto del ejemplo comparativo 1" en la figura 16, izquierda), la alodinia observada en las ratas del modelo de síndrome de fibromialgia se mejoró de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo de "solución salina ácida + agua destilada", de forma similar a un control positivo, es decir, el grupo al que se administró pregabalina por vía oral ("solución salina ácida + pregabalina" en la figura 16, izquierda).

Aunque el compuesto del ejemplo comparativo 1 ejerció una acción analgésica estadísticamente significativa; la acción analgésica tendió a disminuir significativamente 3 horas después de la administración oral. Por el contrario, el compuesto del ejemplo 11 ejerció una acción analgésica estadísticamente significativa y la acción analgésica duró hasta 3 horas después de la administración oral. Por consiguiente, se demostró que el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo ejerce una acción analgésica de larga duración contra el síndrome de fibromialgia, en comparación con un derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4).

(Ejemplo 16) Prueba de estabilidad en microsomas de hígado de ser humano, mono, perro y ratón:

Utilizando la prueba de estabilidad en microsomas de hígado, que se conoce como prueba de evaluación para comprobar la estabilidad de un compuesto contra el metabolismo hepático, se evaluó la estabilidad del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo contra los metabolismos hepáticos en ser humano, mono, perro y ratón.

1. Procedimiento experimental:

El experimento se llevó a cabo utilizando el compuesto del ejemplo 11, el ejemplo comparativo 1 o el ejemplo comparativo 6 como un compuesto de prueba y microsomas de hígado humano (de Xenotech), microsomas de hígado de mono (de Xenotech), microsomas de hígado de perro (de Xenotech) o microsomas de hígado de ratón (de Xenotech) como microsomas de hígado.

Los reactivos para utilizarse en la prueba de estabilidad en microsomas de hígado se prepararon de la siguiente manera. Una sal disódica de D-glucosa-6-fosfato (en lo sucesivo, se denominará G6P) se disolvió con agua destilada para preparar una solución acuosa de G6P (100 mmol/l). La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (1.000 unidades) de Yeast (en lo sucesivo, se denominará G6PDH) se disolvió con agua destilada (5 ml) para preparar una solución acuosa de G6PDH (200 unidades/ml). Se disolvió $MgCl_2$ con agua destilada para preparar una solución acuosa de $MgCl_2$ (100 mmol/l). A una solución acuosa de 200 mmol/l de K_2HPO_4 (500 ml) se añadió una solución acuosa de 200 mmol/l de KH_2PO_4 (aproximadamente 130 ml) y el pH de la solución resultante se ajustó para ser 7,4 para preparar un tampón de 200 mmol/l de KH_2PO_4/K_2HPO_4 , pH 7,4 (en lo sucesivo, se denominará PB 200 mmol/l). Se disolvió la sal tetrasódica de β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida, (en lo sucesivo, se denominará NADPH) con agua destilada para preparar una solución acuosa de 10 mmol/l de NADPH.

La prueba de estabilidad en microsomas de hígado se llevó a cabo en el siguiente procedimiento. En primer lugar, se mezclaron los reactivos (excepto el NADPH) que se enumeran en la tabla 2 para preparar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dispensó a cuatro pocillos (un pocillo para una reacción a 0 minutos, un pocillo

para una reacción a 30 minutos, un pocillo para una reacción a 20 minutos, un pocillo para una reacción a 10 minutos) de una placa de 96 pocillos (aparato BM; en lo sucesivo, se denominará la placa) en una cantidad de 135 µl por pocillo. La placa entera se cubrió con una tapa de silicona y se sumergió en un baño de agua a 37 °C durante 10 minutos para llevar a cabo la preincubación.

5 Después de la preincubación, una solución acuosa de 10 mmol/l de NADPH (15,0 µl) se añadió al pocillo para una reacción de 30 minutos. La placa se cubrió con la tapa y se sumergió en un baño de agua de 37 °C y se inició una reacción. Diez minutos después del inicio de la reacción, se añadió una solución acuosa de 10 mmol/l de NADPH (15,0 µl) al pocillo para una reacción de 20 minutos. Veinte minutos después del inicio de la reacción, una solución acuosa de 10 mmol/l de NADPH (15,0 ml) se añadió al pocillo para una reacción de 10 minutos. La placa se volvió a sumergir en un baño de agua a 37 °C para continuar la reacción.

15 Treinta minutos después del inicio de la reacción, la placa se extrajo del baño de agua y se añadió acetonitrilo (120 µl) a cada uno de los pocillos. La placa se cubrió y se agitó por vórtice mediante un agitador directo durante 10 segundos y, a continuación, se enfrió en hielo durante 10 minutos para terminar la reacción. Después de la terminación de la reacción, se añadió una solución acuosa de 10 mmol/l de NADPH (15,0 µl) al pocillo para una reacción de 0 minutos.

[Tabla 2]

Reactivo (concentración)	Volumen añadido (µl)	Concentración final
G6P (100 mmol/l)	15,0	10 mmol/l
G6PDH (200 unidades/ml)	0,75	1 unidad/ml
MgCl ₂ (100 mmol/l)	12,0	8 mmol/l
Microsomos de hígado de ser humano, mono, perro o ratón (20 mg/ml)	3,75	0,5 mg/ml
PB (200 mmol/l)	75,0	100 mmol/l
Compuesto de prueba (0,1 mmol/l)	3,0	2 mmol/l
Agua destilada	25,5	-
NADPH (10 mmol/l)	15,0	1 mmol/l
Volumen total	150,0	-

20 Con respecto al compuesto del ejemplo 11, las mezclas de reacción en pocillos individuales se centrifugaron a 4 °C y 2.500 rpm durante 10 minutos y los sobrenadantes se sometieron a análisis por LC/MS/MS. Las condiciones del análisis por LC/MS/MS son las siguientes.

<Condiciones para el análisis de microsomas de hígado humano y de ratón>

[Sistema de HPLC] LC-20A/30A (Shimadzu Corporation)
 [Columna] Ascentis Express F5, 2,7 µm
 5 cm x 2,1 mm (SUPELCO)
 [Fase móvil] Solución A: ácido fórmico en agua al 0,1 % en volumen
 Solución B: ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 % en volumen
 [Caudal] 0,7 ml/min
 [Programa de gradiente] Solución B: 70 → 30 % en volumen

25 <Condiciones para el análisis de microsomas de hígado de mono y de perro>

[Sistema de HPLC] Agilent 1200 (Agilent)
 [Columna] CHIRALCEL OZ-3R, 3 µm
 4,6 mm x 150 mm ID (DAICEL Corporation)
 [Fase móvil] Metanol: 2-propanol: etilendiamina
 = 500: 500: 0,1
 [Caudal] 0,5 ml/min

Con respecto al compuesto del ejemplo comparativo 1, las mezclas de reacción en pocillos individuales se centrifugaron a 4 °C y 2.500 rpm durante 10 minutos y los sobrenadantes se sometieron a análisis por LC/MS. Las condiciones del análisis por LC/MS son las siguientes.

30 <Condiciones para microsomas de hígado humano>

[Sistema de HPLC] HPLC Waters (Waters)
 [Columna] BEH C18, 1,7 µm
 2,1 mm ID x 50 mm (Waters)
 [Fase móvil] Solución A: bicarbonato de amonio en agua 10 mM (pH 10)
 Solución B: acetonitrilo
 [Caudal] 0,3 ml/min
 [Programa de gradiente] Solución B: 1 → 50 % en volumen

<Condiciones para microsomas de hígado de mono y de perro>
 [Sistema de HPLC] HPLC Waters (Waters)
 [Columna] PC HILIC, 3 µm
 2,0 mm ID x 50 mm (Shiseido Co., Ltd.)
 [Fase móvil] Solución A: ácido fórmico en agua al 0,1 % en volumen
 Solución B: acetonitrilo
 [Caudal] 0,55 ml/min
 [Programa de gradiente] Solución B: 5 → 60 % en volumen

<Condiciones para microsomas de hígado de ratón>
 [Sistema de HPLC] HPLC Waters (Waters)
 [Columna] XBridge C18, 2,5 µm
 2,1 mm ID x 50 mm (Waters)
 [Fase móvil] Solución A: bicarbonato de amonio en agua 10 mM (pH 10)
 Solución B: acetonitrilo
 [Caudal] 0,3 ml/min
 [Programa de gradiente] Solución B: 1 → 20 % en volumen

5 Con respecto al compuesto del ejemplo comparativo 6, las mezclas de reacción en pocillos individuales se centrifugaron a 4 °C y 2.500 rpm durante 10 minutos y los sobrenadantes se sometieron a análisis por LC/MS/MS. Las condiciones del análisis por LC/MS/MS son las siguientes.

<Condiciones para microsomas de hígado de ser humano>
 [Sistema de HPLC] Agilent 1200 (Agilent)
 [Columna] Unison UK-Silica
 50 mm x 3 mm (Unison)
 [Fase móvil] Solución A: acetato de amonio 0,05 mM (pH 4)
 Solución B: acetonitrilo
 [Caudal] 0,5 ml/min
 [Programa de gradiente] Solución B: 50 % en volumen

<Condiciones para microsomas de hígado de mono y de perro>
 [Sistema de HPLC] Agilent 1200 (Agilent)
 [Columna] CAPCELL PAK C18 MGIII, 5 µm
 2,0 mm ID x 50 mm (Shiseido Co., Ltd.)
 [Fase móvil] Solución A: formiato de amonio 10 mM (pH 3)
 Solución B: acetonitrilo
 [Caudal] 0,4 ml/min
 [Programa de gradiente] Solución B: 1 → 90 % en volumen

10 Con respecto al cromatograma de cada pocillo obtenido mediante análisis por LC/MS o análisis por LC/MS/MS, la proporción residual del compuesto de prueba (%) en cada tiempo de reacción t (min) se calculó basándose en el área de pico en el tiempo de reacción del minuto 0 como el 100 %. La proporción residual del compuesto de prueba se representó sobre un gráfico logarítmico único en relación al tiempo de reacción y se ajustó a la siguiente expresión 1 según el método de mínimos cuadrados para obtener de forma computacional la constante de la velocidad de eliminación k (min⁻¹). El valor de k obtenido se dividió por la concentración de proteína microsomal (valor) basándose en la siguiente expresión 2 para obtener de forma computacional la depuración intrínseca hepática, CL_{int} (ml/min/mg).

20 Proporción residual del compuesto de prueba = A x exp (-kt) ...Expresión 1
 CL_{int} = k/concentración de proteína microsomal ...Expresión 2

2. Resultados:

25 Los valores de depuración intrínseca hepática obtenidos a partir de las pruebas de estabilidad en microsomas de hígado se muestran en tabla 3. Nótese que, un valor de depuración intrínseca hepática más grande indica que el metabolismo del compuesto de prueba en los microsomas de hígado es rápido. La abreviatura "N.E." en la tabla indica que no se llevó a cabo una prueba.

[Tabla 3]

Compuesto de prueba	Depuración intrínseca hepática (ml/min/mg)			
	Ser humano	Mono	Perro	Ratón
Compuesto del ejemplo 11	0,000	0,000	0,000	0,003
Compuesto del ejemplo comparativo 1	0,001	0,002	0,000	0,004
Compuesto del ejemplo comparativo 6	0,000	0,006	0,006	N.E.

Tal como se muestra en la tabla 3, los valores de depuración intrínseca hepática del compuesto de prueba del ejemplo 11 en la prueba de estabilidad en microsomas de hígado fueron habitualmente bajos en todas las especies animales ensayadas en este ejemplo, en comparación con el valor del compuesto de prueba del ejemplo comparativo 1 o el ejemplo comparativo 6. Por consiguiente, se demostró que el compuesto del ejemplo 11 se metaboliza raramente en hígados de ser humano, mono, perro y ratón, en otras palabras, está presente de forma estable *in vivo*.

A partir de los resultados, se demostró que el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo está presente de forma más estable *in vivo* que los derivados de imidazol que se dan a conocer en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4).

(Ejemplo 17) Prueba de farmacocinética (PK)

Como un compuesto de prueba, se administró el compuesto del ejemplo 11 o del ejemplo comparativo 2 por vía intravenosa o por vía oral a monos y se investigó la concentración plasmática después de la administración.

1. Procedimiento experimental:

Se criaron monos *cynomolgus* (de 4 a 6 años de edad, macho) bajo las condiciones de ingesta voluntaria de alimento sólido (Oriental Yeast Co., Ltd) y agua del grifo y se les hizo ayunar desde la tarde del día antes del inicio de la administración y se sometieron a un experimento. Nótese que se extrajo muestra de sangre 4 horas después de la administración (a las 16:00 y posteriormente) y, a continuación, se restableció la alimentación.

El compuesto del ejemplo 11 o del ejemplo comparativo 2 se administró de forma única por vía intravenosa (1 mg/kg) o vía oral (1 mg/kg) a monos *cynomolgus*. Se preparó la solución de dosificación para la administración intravenosa del compuesto del ejemplo 11 o del ejemplo comparativo 2 mediante la disolución del compuesto en la solución salina fisiológica que especifica la farmacopea japonesa a efectos de obtener una concentración de 10 mg/ml. La solución de dosificación para la administración oral del compuesto del ejemplo 11 o del ejemplo comparativo 2 se preparó mediante la disolución del compuesto en el agua de inyección que se especifica en la farmacopea japonesa a efectos de obtener una concentración de 1 mg/ml. La solución de dosificación para la administración intravenosa se inyectó a través de la vena safena mediante la utilización de una aguja de jeringa (conectada al tubo de la jeringa). La administración oral al estómago se llevó a cabo de forma compulsiva insertando un catéter en la cavidad nasal.

Cuando la solución de dosificación para la administración del compuesto del ejemplo 11 o del ejemplo comparativo 2 se administró por vía intravenosa, se recogió sangre de la vena cefálica del antebrazo sin anestesia en cada uno de los puntos temporales (9 puntos en total): por ejemplo, antes de la administración intravenosa, 5, 15, 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 24 horas después de la administración.

Cuando la solución de dosificación para la administración oral del compuesto del ejemplo 11 se administró por vía oral, se recogió sangre de la vena cefálica del antebrazo sin anestesia en cada uno de los puntos temporales (9 puntos en total): por ejemplo, antes de la administración oral, 15, 30, 45 minutos y 1, 2, 4, 8, 24 horas después de la administración. Cuando la solución de dosificación para la administración oral del compuesto del ejemplo comparativo 2 se administró por vía oral, se extrajo una muestra de sangre de la vena cefálica del antebrazo sin anestesia en cada uno de los puntos temporales (9 puntos en total): por ejemplo, antes de la administración oral, 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 horas después de la administración.

La sangre extraída como muestra se centrifugó a 4 °C y 1.800 x g durante 15 minutos para obtener el plasma. El plasma obtenido de este modo se almacenó a aproximadamente -80 °C hasta su utilización en la preparación de muestras de análisis. Nótese que, el plasma obtenido de un mono *cynomolgus* al que se administró un compuesto de prueba, se refiere como una muestra de plasma; mientras el plasma obtenido a partir de un mono al que no se administró un compuesto de prueba, se refiere como el blanco de plasma.

A la muestra de plasma (50 µl) obtenido de un mono *cynomolgus* al que se administró el compuesto del ejemplo 11 o la muestra de plasma (50 µl) diluida de forma adecuada con el blanco de plasma, se le añadieron una solución patrón interna y 200 µl de metanol. La solución resultante se agitó con vórtice y se enfrió a 4 °C durante 10 minutos. Se preparó una muestra para una curva de calibración mediante la adición de una solución patrón para una curva de calibración al blanco de plasma y sometiendo la mezcla resultante al mismo tratamiento. Después de enfriar, cada una de las muestras se agitó a 4 °C y 2.000 rpm durante 10 minutos mediante una centrifuga (Hitachi Koki Co., Ltd.). El sobrenadante resultante se utilizó como una muestra para análisis por LC/MS/MS. Las condiciones del análisis por LC/MS/MS fueron las mismas que las empleadas para la prueba de estabilidad en microsomas de hígado de mono y perro (<Condiciones para microsomas de hígado de mono y perro>) del compuesto del ejemplo 11, que se describen en el ejemplo 16.

A la muestra de plasma (50 µl) obtenida de un mono *cynomolgus* al que se administró el compuesto del ejemplo

comparativo 2 o una muestra de plasma (50 µl) diluida de forma adecuada con el blanco de plasma, se añadieron una solución patrón interna y 150 µl de metanol. La solución resultante se agitó con vórtice y se enfrió a 4 °C durante 10 minutos. Se preparó una muestra para una curva de calibración mediante la adición de una solución patrón para una curva de calibración al blanco de plasma y sometiendo la mezcla resultante al mismo tratamiento. Después de enfriar, cada una de las muestras se agitó a 4 °C y 2.000 rpm durante 10 minutos mediante una centrífuga (Hitachi Koki Co., Ltd.). El sobrenadante resultante se diluyó 10 veces con acetonitrilo al 70 % en volumen que contenía ácido fórmico al 0,1 % en volumen y se sometieron como una muestra para el análisis por LC/MS/MS. Las condiciones del análisis por LC/MS/MS fueron las siguientes.

[Sistema de HPLC]	Agilent 1200 (Agilent)
[Columna]	Ascentis Express F5, 2,7 µm 5 cm x 2,1 mm (SUPELCO)
[Fase móvil]	Solución A: ácido fórmico en agua al 0,1 % en volumen Solución B: ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 % en volumen
[Caudal]	0,7 ml/min
[Programa de gradiente]	Solución B: 70 → 30 % en volumen

Basándose en los resultados del análisis por LC/MS/MS, se preparó una curva de calibración utilizando Analysis 1.6.2 (Applied Biosystems) y se calcularon las concentraciones de los compuestos de prueba en las muestras de análisis. Se calcularon las concentraciones del compuesto de prueba en el plasma en cada punto temporal de muestreo en el caso de administración intravenosa o administración oral y se llevó a cabo el análisis de PK para monos individuales. Los parámetros de PK se calcularon utilizando WinNonlin (Pharsight), según un análisis independiente de un modelo (administración intravenosa: administración IV en embolada, administración oral: administración extravascular; peso = 1/y en ambas administraciones). Además, se calculó la biodisponibilidad (BA) basándose en la siguiente expresión 3 dividiendo $AUC_{0-\infty,iv}$ (tiempo de 0 a ∞) en el tiempo de la administración intravenosa y $AUC_{0-\infty,po}$ (tiempo de 0 a ∞) en el tiempo de la administración oral mediante valores de dosis respectivos a los obtenidos como valores normalizados.

$$\text{Biodisponibilidad (BA)} = (AUC_{0-\infty,po}/\text{dosis}) / (AUC_{0-\infty,iv}/\text{dosis}) \dots \text{Expresión 3}$$

2. Resultados:

Las curvas de concentración plasmática-tiempo del compuesto del ejemplo 11 se muestran en la figura 17 y las curvas de concentración plasmática-tiempo del compuesto del ejemplo comparativo 2 se muestran en la figura 18. Cada gráfico y barra representan la media de la concentración plasmática \pm desviación estándar a cada punto temporal. Los parámetros de PK se muestran en la tabla 4. $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) representa una concentración plasmática máxima en el caso de la administración oral; $AUC_{0-\infty,po}$ (ng·h/ml) representa el área bajo la curva de concentración plasmática en el caso de la administración oral; $t_{1/2}$ (h) representa la semivida de eliminación en el plasma en el caso de la administración oral; CL_{tot} (ml/h/kg) representa la degradación corporal total en el caso de la administración intravenosa; y BA (%) representa la biodisponibilidad.

[Tabla 4]

Parámetros de PK	Compuesto de prueba	Compuesto del ejemplo 11	Compuesto del ejemplo comparativo 2
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	Administración oral	279	146
$AUC_{0-\infty,po}$ (ng·h/ml)		2.731	849
$t_{1/2}$ (h)		7,55	6,56
CL_{tot} (ml/h/kg)	Administración intravenosa	195	501
BA (%)		52,6	42,6

Tal como se muestra en la figura 17 y la figura 18, la concentración plasmática promedio del compuesto del ejemplo 11 después de la administración a monos *cynomolgus* fue superior a la concentración plasmática promedio del compuesto del ejemplo comparativo 2 después de la administración a monos *cynomolgus* en todos los puntos temporales.

Tal como se muestra en tabla 4, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) del compuesto del ejemplo 11 en el caso de administración oral fue 279 ng/ml; mientras la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto del ejemplo comparativo 2 fue 146 ng/ml. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) del compuesto del ejemplo 11 en el plasma en el caso de la administración oral fue 7,55 h; mientras la $t_{1/2}$ del compuesto del ejemplo comparativo 2 fue 6,56 h. La depuración corporal total (CL_{tot}) del compuesto del ejemplo 11 que representa la velocidad de eliminación del compuesto fue 195 ml/h/kg; mientras la CL_{tot} del compuesto del ejemplo comparativo 2 fue 501 ml/h/kg. La biodisponibilidad (BA) del compuesto del ejemplo 11 que representa el porcentaje de absorción oral del compuesto fue del 52,6 %; mientras el BA del compuesto del ejemplo comparativo 2 fue del 42,6 %.

A partir de los resultados, se demostró que el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tenía una capacidad de absorción oral superior y puede proporcionar una concentración plasmática superior en comparación con un derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4).

5 (Ejemplo 18) Evaluación de la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática utilizando células del músculo liso aórtico:

10 Utilizando células del músculo liso aórtico como un sistema de evaluación *in vitro* para la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática mediante un compuesto, se evaluó la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática mediante el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

1. Procedimiento experimental:

15 Como un compuesto de prueba, se utilizaron el compuesto del ejemplo 3, 9, 11, 12 o los compuestos de los ejemplos comparativos 2 a 6. Se trataron células del músculo liso aórtico caninas ("Canine Aortic Smooth Muscle Cells", fuente de suministro: Toyobo Co., Ltd.) o células del músculo liso aórtico humanas de (T/G HA-VSMG, fuente de suministro: ATCC) con un compuesto de prueba (1,0 o 1,2 mmol/l de concentración) durante 24 horas o 2
20 semanas. Las células se tiñeron con HE, de forma inmunohistoquímica para LAMP-2 o azul de toluidina y, a continuación, se determinó la presencia o ausencia de vacuolización citoplasmática utilizando un microscopio óptico.

2. Resultados:

25 Los resultados de la evaluación de la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática se muestran en las tablas 5 y 6. La tabla 5 muestra los resultados de la evaluación utilizando células del músculo liso aórtico caninas (concentración del compuesto de prueba: 1,0 mmol/l, tiempo de tratamiento con el compuesto de prueba: 24 horas); mientras que la tabla 6 muestra los resultados de evaluación utilizando células del músculo liso aórtico humanas (concentración del compuesto de prueba: 1,0 o 1,2 mmol/l, tiempo de tratamiento con el compuesto de prueba: 24
30 horas o 2 semanas). El término "presente" en las tablas significa que se observó la vacuolización citoplasmática; mientras que el término "ausente" significa que no se observó la vacuolización citoplasmática.

[Tabla 5]

Células del músculo liso aórtico caninas	
Compuesto de prueba Concentración: 1,0 mmol/l Tiempo de tratamiento: 24 horas	Capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática
Compuesto del ejemplo 11	Ausente
Compuesto del ejemplo comparativo 2	Presente
Compuesto del ejemplo comparativo 3	Presente
Compuesto del ejemplo comparativo 4	Presente
Compuesto del ejemplo comparativo 5	Presente
Compuesto del ejemplo comparativo 6	Presente

35 Tal como se muestra en la tabla 5, la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática en células del músculo liso aórtico caninas mediante el compuesto del ejemplo 11 se evaluó como "ausente", lo que significa que no se observó vacuolización citoplasmática. Por el contrario, se descubrió que todos los compuestos de los ejemplos comparativos tienen la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática en células del músculo liso aórtico caninas.

40 [Tabla 6]

Células del músculo liso aórtico humanas		
Compuesto de prueba		Capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática
Compuesto del ejemplo 3	Concentración: 1,2 mmol/l Tiempo de tratamiento: 24 horas	Ausente
Compuesto del ejemplo 9	Concentración: 1,2 mmol/l Tiempo de tratamiento: 24 horas	Ausente
Compuesto del ejemplo 11	Concentración: 1,0 mmol/l Tiempo de tratamiento: 24 horas	Ausente
Compuesto del ejemplo 11	Concentración: 1,0 mmol/l Tiempo de tratamiento: 2 semanas	Ausente
Compuesto del ejemplo 12	Concentración: 1,0 mmol/l Tiempo de tratamiento: 24 horas	Ausente
Compuesto del ejemplo comparativo 2	Concentración: 1,0 mmol/l Tiempo de tratamiento: 24 horas	Presente

Tal como se muestra en la tabla 6, se evaluó la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática en células del músculo liso aórtico humanas mediante el compuesto del ejemplo 3, 9, 11 o 12 como "ausente", lo que significa que no se observó vacuolización citoplasmática. Además, no se observó vacuolización citoplasmática mediante el compuesto del ejemplo 11 incluso si el tiempo de tratamiento se extendió hasta dos semanas. Por el contrario, se descubrió que el compuesto del ejemplo comparativo 2 tenía la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática en células del músculo liso aórtico humanas.

A partir de los resultados, se demostró que la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática mediante el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo no se observó; sin embargo, derivados de imidazol que se describen en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4) tienen la capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática.

(Ejemplo 19) Evaluación de seguridad en rata:

Se evaluó la seguridad del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo sometiendo ratas a una prueba de administración oral de dos semanas.

1. Procedimiento experimental

Como un compuesto de prueba, se utilizó el compuesto del ejemplo 11 o el ejemplo comparativo 2. El compuesto del ejemplo 11 o el ejemplo comparativo 2 se administró por vía oral a ratas CrI: CD (SD) (7 semanas de vida, hembra y macho; de Charles River Laboratories, Inc.), durante 2 semanas. Se llevaron a cabo la observación clínica, la medición del peso corporal, la medición de la ingesta de alimento, el examen oftalmológico (el compuesto del ejemplo 11, solo), el examen hematológico, el examen bioquímico de la sangre, el análisis de la orina, el examen de la médula ósea, el examen de la anatomía patológica, la medición del peso del órgano, el examen histopatológico y la prueba de inmunotoxicidad. Además, se llevó a cabo la medición de la toxicocinética (TK) en el día 1 y el día 14 después de la administración. Se confirmó que se expuso cada compuesto de prueba. La dosis de administración de un compuesto de prueba se especificó como 0, 250, 500, 1.000 mg/kg/día y el volumen de administración se especificó como 10 ml/kg. Como disolvente de administración, se utilizó solución salina tamponada con fosfato para el compuesto del ejemplo 11 y se utilizó agua destilada para el compuesto del ejemplo comparativo 2.

2. Resultados

En ratas a las que se administró el compuesto del ejemplo comparativo 2 por vía oral en una dosis de 250 mg/kg/día durante 2 semanas, no se observó anomalía en ninguno de los elementos de examen. Sin embargo, en el caso en el que el compuesto del ejemplo comparativo 2 se administró en una dosis de 500 mg/kg/día o más, se observó vacuolización citoplasmática, por ejemplo, en la media de los vasos sanguíneos de la glándula submandibular. A partir de esto, se estimó el nivel de efecto secundario no observado del compuesto del ejemplo comparativo 2 como 250 mg/kg/día. Por el contrario, en el caso de ratas a las que se administró el compuesto del ejemplo 11 en una dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, no se observó anomalía en ninguno de los elementos de examen. A partir de esto, el nivel de efecto secundario observado del compuesto del ejemplo 11 se estimó como 1.000 mg/kg/día o más.

A partir de los resultados, se demostró que el nivel del efecto adverso no observado del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es alto en comparación con el de un derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4).

Las propiedades medicinales (eficacia del fármaco, farmacocinética y seguridad) del derivado de amina cíclica (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se obtuvieron a partir de los resultados de los ejemplos se muestran en la tabla 7 en comparación con los de un derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4). Las fórmulas generales del derivado de amina cíclica (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4) se muestran en la tabla 8.

[Tabla 7]

Objetivo de la comparación		Derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo	Derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4)
Eficacia	Dosis	Más baja	Baja
	Persistencia	Larga	Corta
Farmacocinética	Estabilidad metabólica	Más alta	Alta
	Capacidad de absorción oral	Alta	Baja

Objetivo de la comparación		Derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo	Derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4)
		Elementos de la comparación	
Seguridad	Concentración plasmática	Alta	Baja
	Nivel no tóxico	Alto	Bajo
	Capacidad de inducción de vacuolización citoplasmática	Ausente	Presente

[Tabla 8]

Objetivo de la comparación	Fórmula general
Derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo	
Derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4)	<p>[en la que R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos, opcionalmente, con un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y X representa un enlace simple o un doble enlace.]</p>

5 Tal como se muestra en tabla 7, se demostró que el derivado de amina cíclica (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene propiedades más excelentes como medicamento que un derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4) con respecto a todos los elementos comparativos (eficacia, farmacocinética y seguridad).

10 El derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4) se representa por la fórmula general que se describe en el tramo inferior de la tabla 8. La Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4, párrafo [0209]) da a conocer que si la estructura química representada por la fórmula general que se describe en el tramo inferior de tabla 8 se convierte en otra estructura (química), es decir, "si el grupo dimetil amino, X o el grupo imidazolilo se sustituye con otro grupo o estructura, la acción analgésica disminuyó de forma significativa". Por el contrario, el derivado de amina cíclica (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo corresponde al compuesto representado por una estructura química obtenida mediante la sustitución de la estructura química X que se muestra en la fórmula general en el tramo inferior de la tabla 8 con otra estructura química. Sin embargo, el derivado de amina cíclica (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo no sólo tiene una excelente acción analgésica sino también la persistencia o la eficacia del mismo, a diferencia del derivado de imidazol que se describe en la Patente internacional WO No. 2013/147160 (bibliografía de patente 4) y, además, tiene una seguridad elevada y excelente farmacocinética (por ejemplo, estabilidad metabólica, capacidad de absorción oral y concentración plasmática). Por consiguiente, se descubrió que el derivado de amina cíclica (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es un compuesto que tiene excelentes propiedades como medicamento.

25 Aplicabilidad industrial

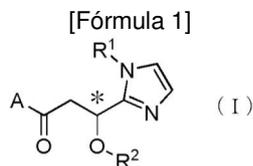
El derivado de amina cíclica de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede utilizar como medicamento para los síntomas de dolor, dado que puede mostrar una acción analgésica contra el dolor, en particular, el dolor neuropático o el síndrome de fibromialgia.

30 El derivado de amina cíclica de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene una elevada seguridad, excelente farmacocinética, tal como estabilidad metabólica, capacidad de absorción oral y concentración plasmática, y persistencia de la eficacia del fármaco y, de este modo, es útil como un agente terapéutico para el dolor, de forma particular, el dolor neuropático o el síndrome de fibromialgia.

REIVINDICACIONES

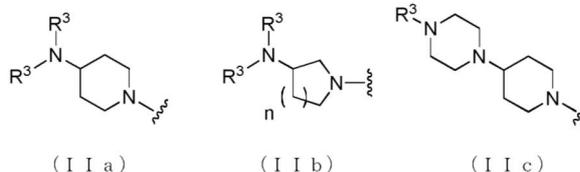
1. Derivado de amina cíclica representado por una fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

5



10 en la que el carbono marcado con * es carbono asimétrico; y A representa un grupo representado por una fórmula general (IIa), (IIb) o (IIc):

[Fórmula 2]



15 en la que R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo sustituido, opcionalmente, con un átomo de halógeno, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, cada R³ representa, de forma independiente, un grupo metilo o un grupo etilo, y n representa 1 o 2.

20 2. Derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que A es el grupo representado por la fórmula general (IIa).

3. Derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que A es el grupo representado por la fórmula general (IIb) o (IIc).

25 4. Derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que A es el grupo representado por la fórmula general (IIa), y la configuración estereoquímica del carbono asimétrico marcado con * es S.

30 5. Derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ representa un grupo metilo o un grupo etilo, sustituido, opcionalmente, con un átomo de flúor.

6. Derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo difluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

35 7. Medicamento que comprende el derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un principio activo.

8. Agente analgésico que comprende el derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como un principio activo.

40

9. Agente terapéutico para el uso en el tratamiento del dolor neuropático que comprende el derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un principio activo.

45 10. Agente terapéutico para el uso en el tratamiento del síndrome de fibromialgia que comprende el derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un principio activo.

50 11. Derivado de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el uso como medicamento.

12. Derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, según la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento del dolor.

55 13. Derivado de amina cíclica o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, para utilización, según la reivindicación 12, en la que el dolor es dolor neuropático o síndrome de fibromialgia.

Figura 1

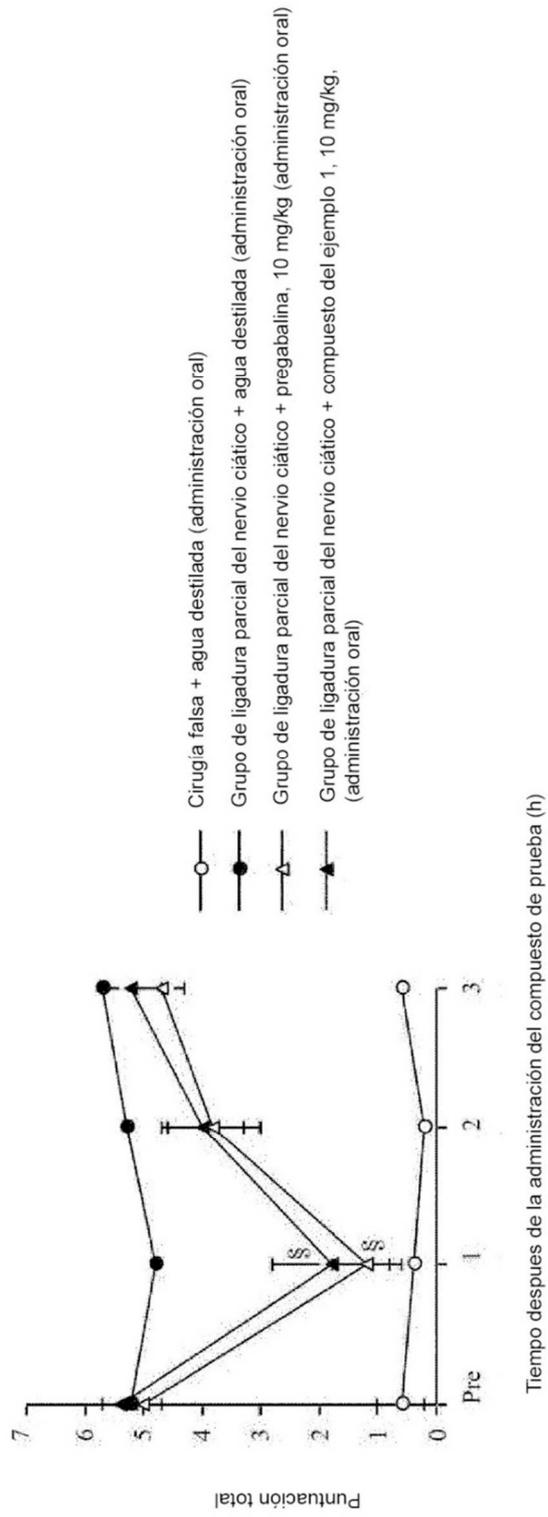


Figura 2

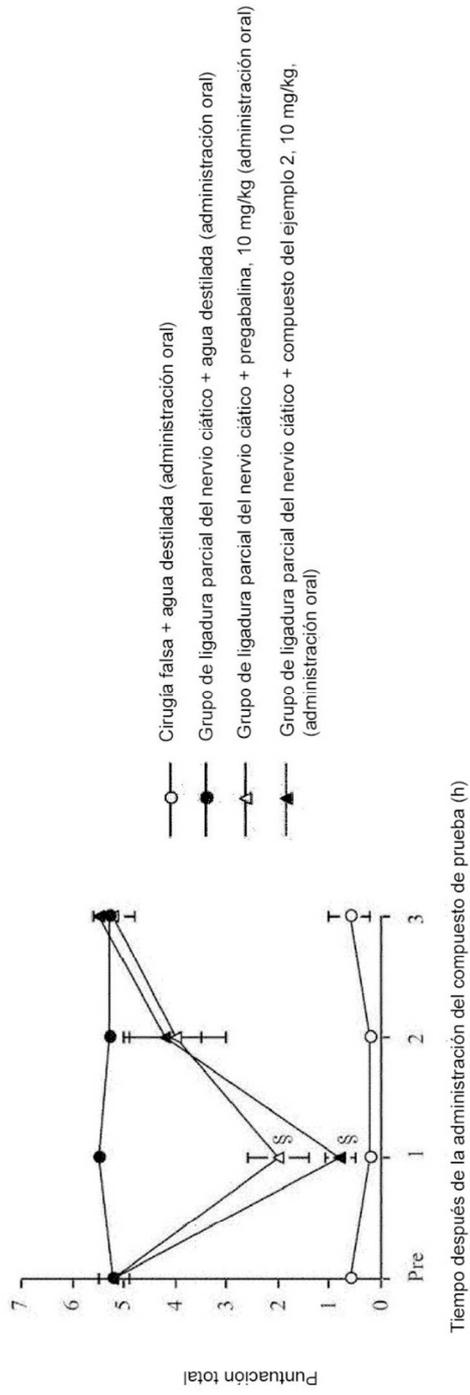


Figura 3

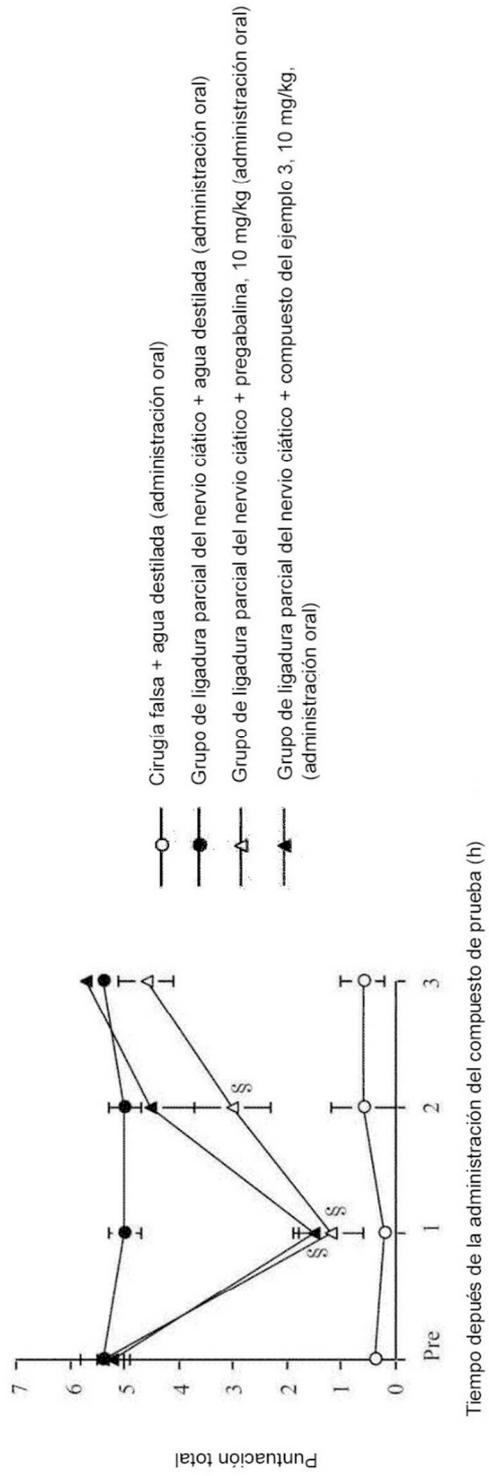
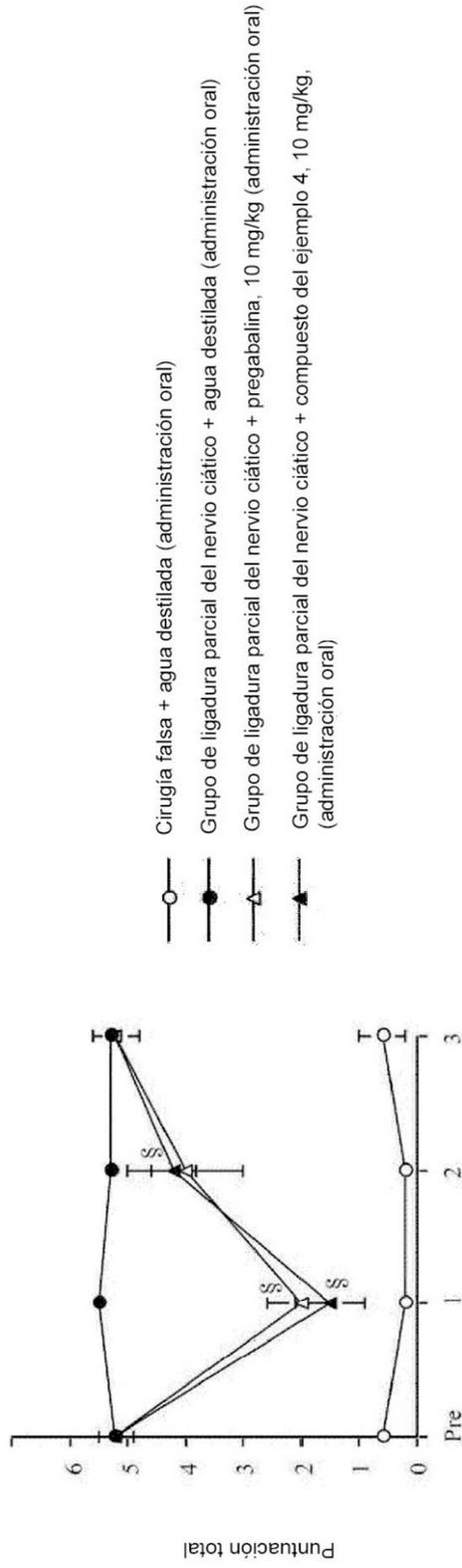


Figura 4



Tiempo después de la administración del compuesto de prueba (h)

Figura 5

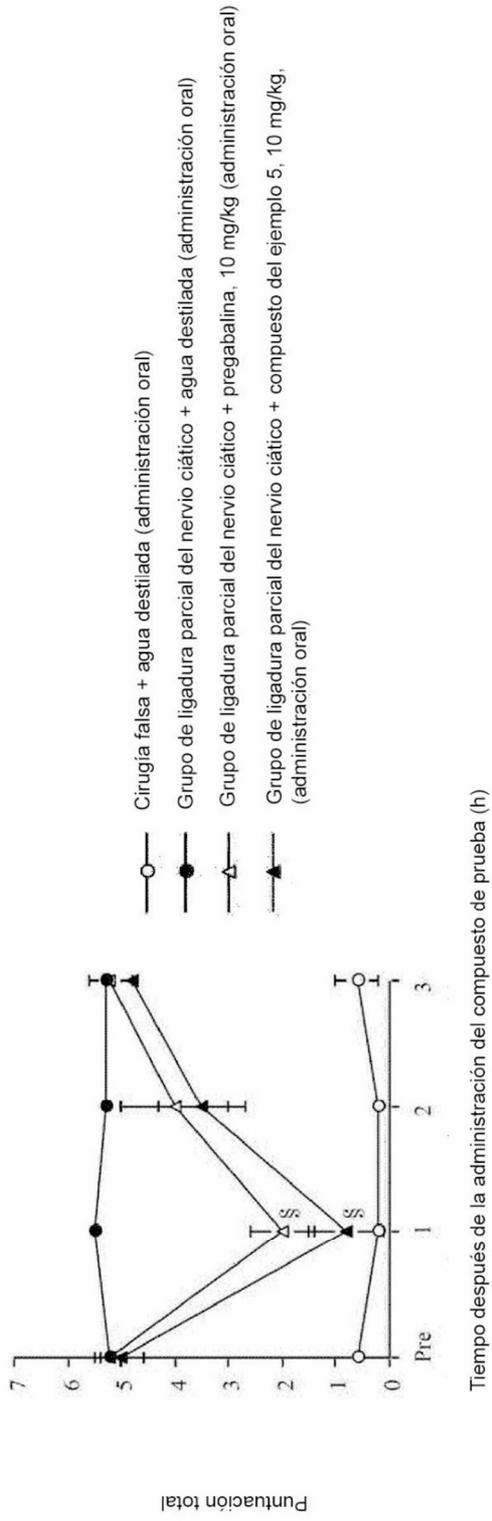


Figura 6

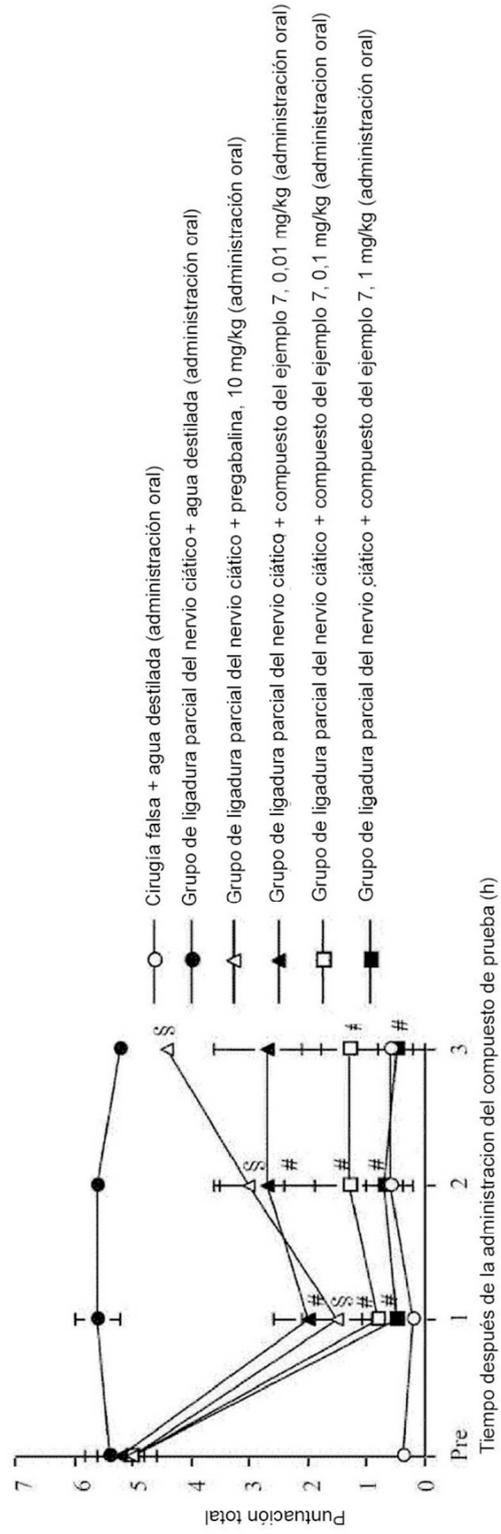
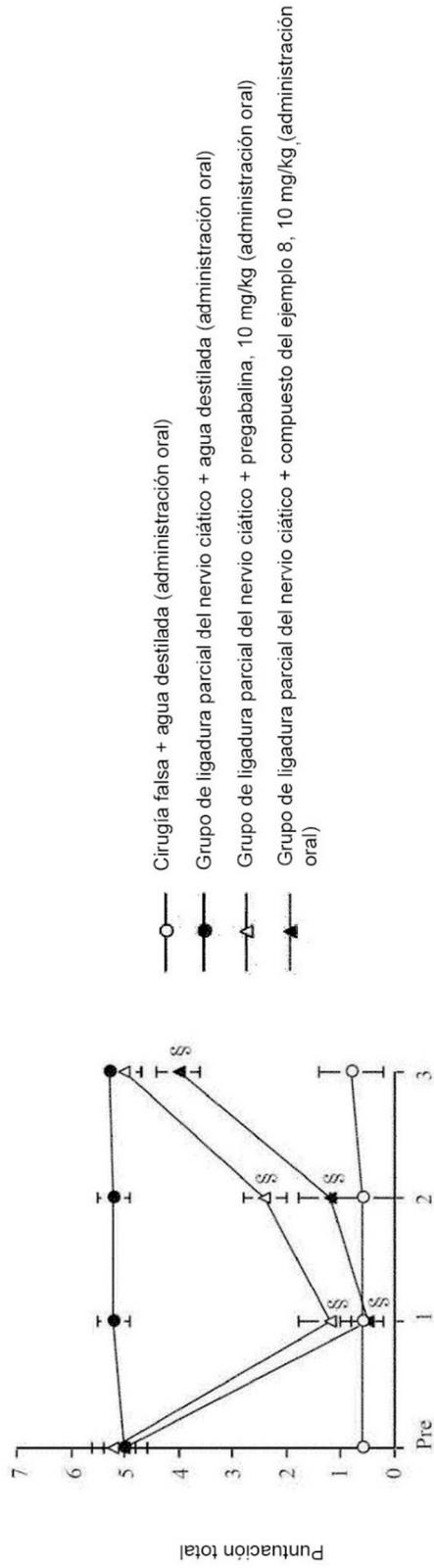


Figura 7



Tiempo después de la administración del compuesto de prueba (h)

Figura 8

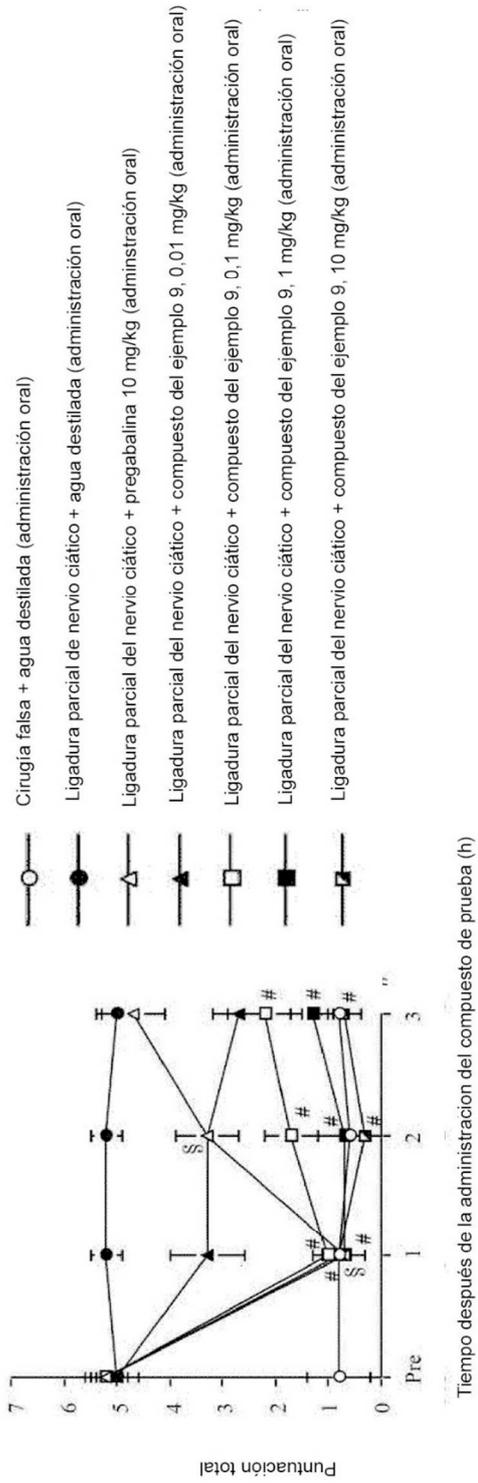
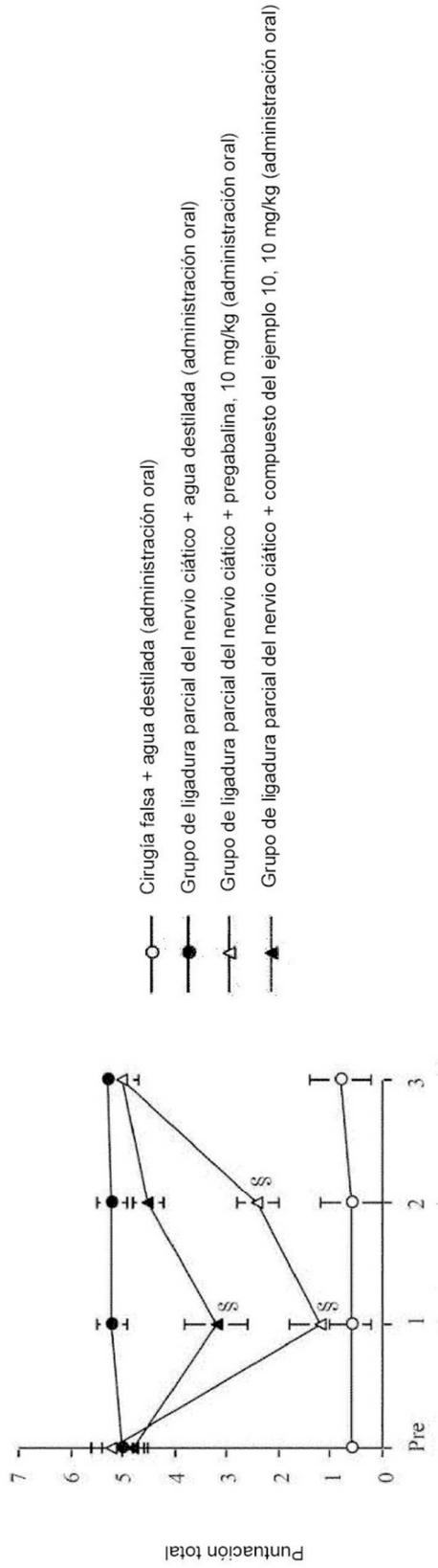
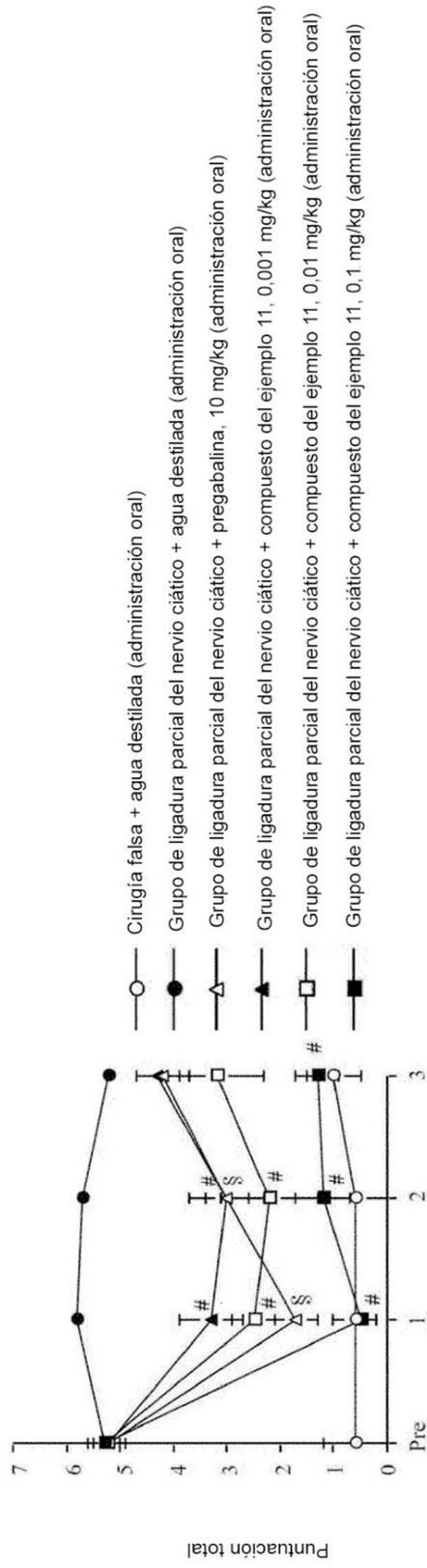


Figura 9



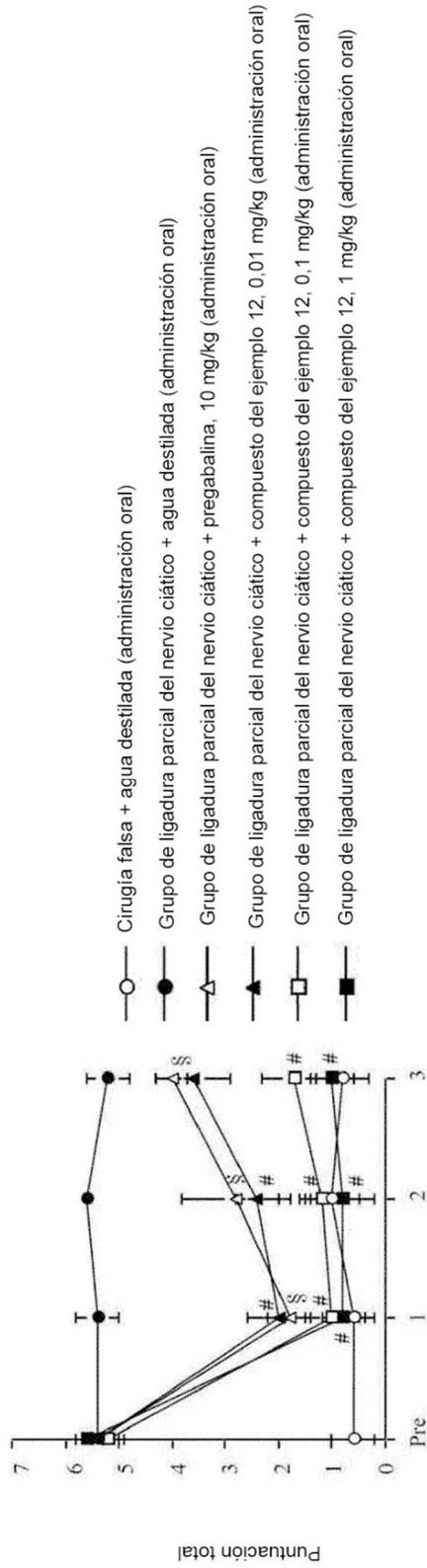
Tiempo después de la administración del compuesto de prueba (h)

Figura 10



Tiempo después de la administración del compuesto de prueba (h)

Figura 11



Tiempo después de la administración del compuesto de prueba (h)

Figura 12

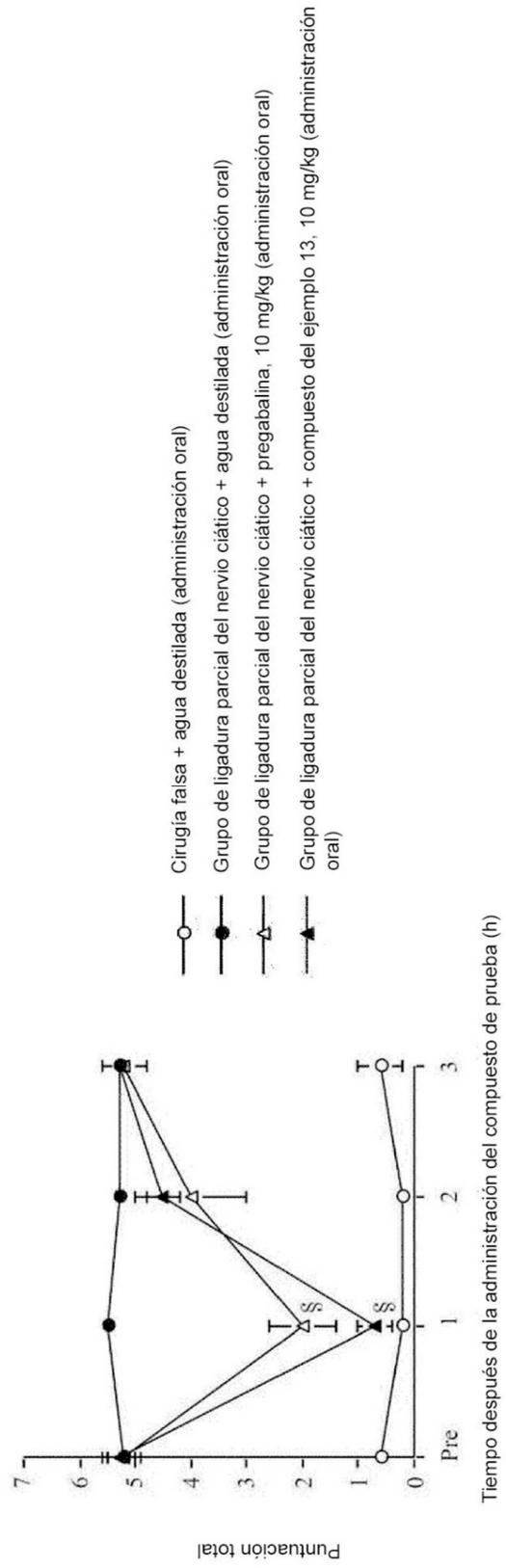
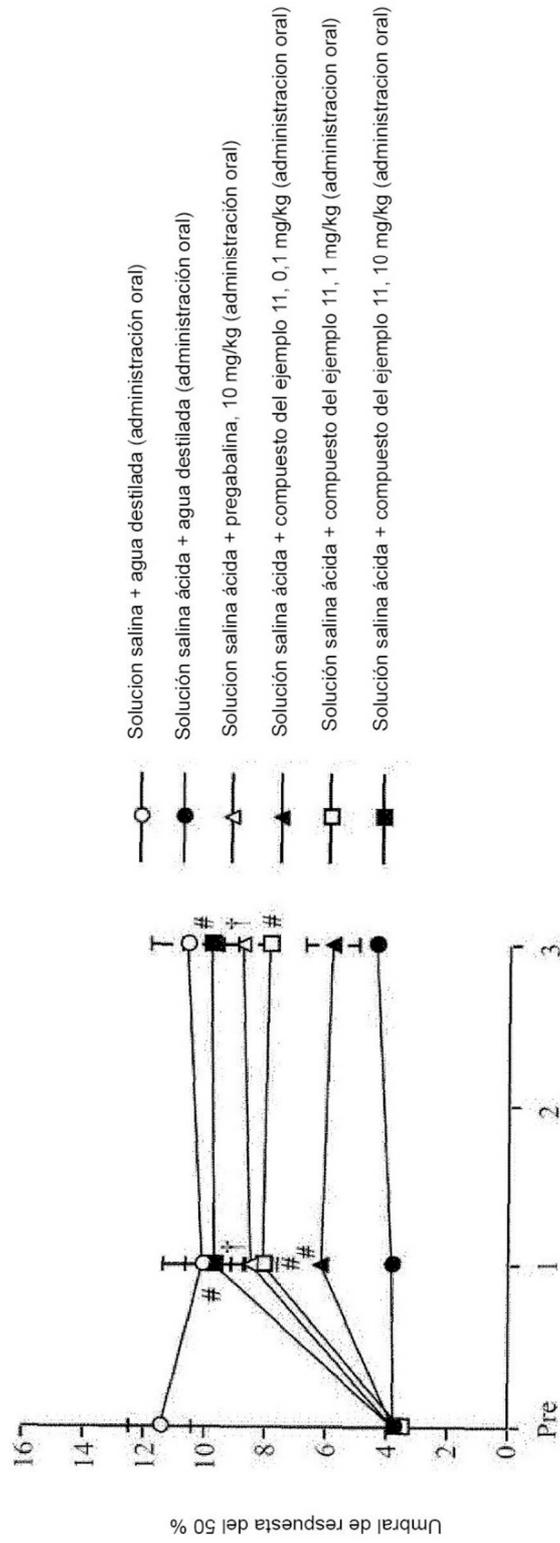


Figura 13



Tiempo después de la administración del compuesto de prueba (h)

Figura 14

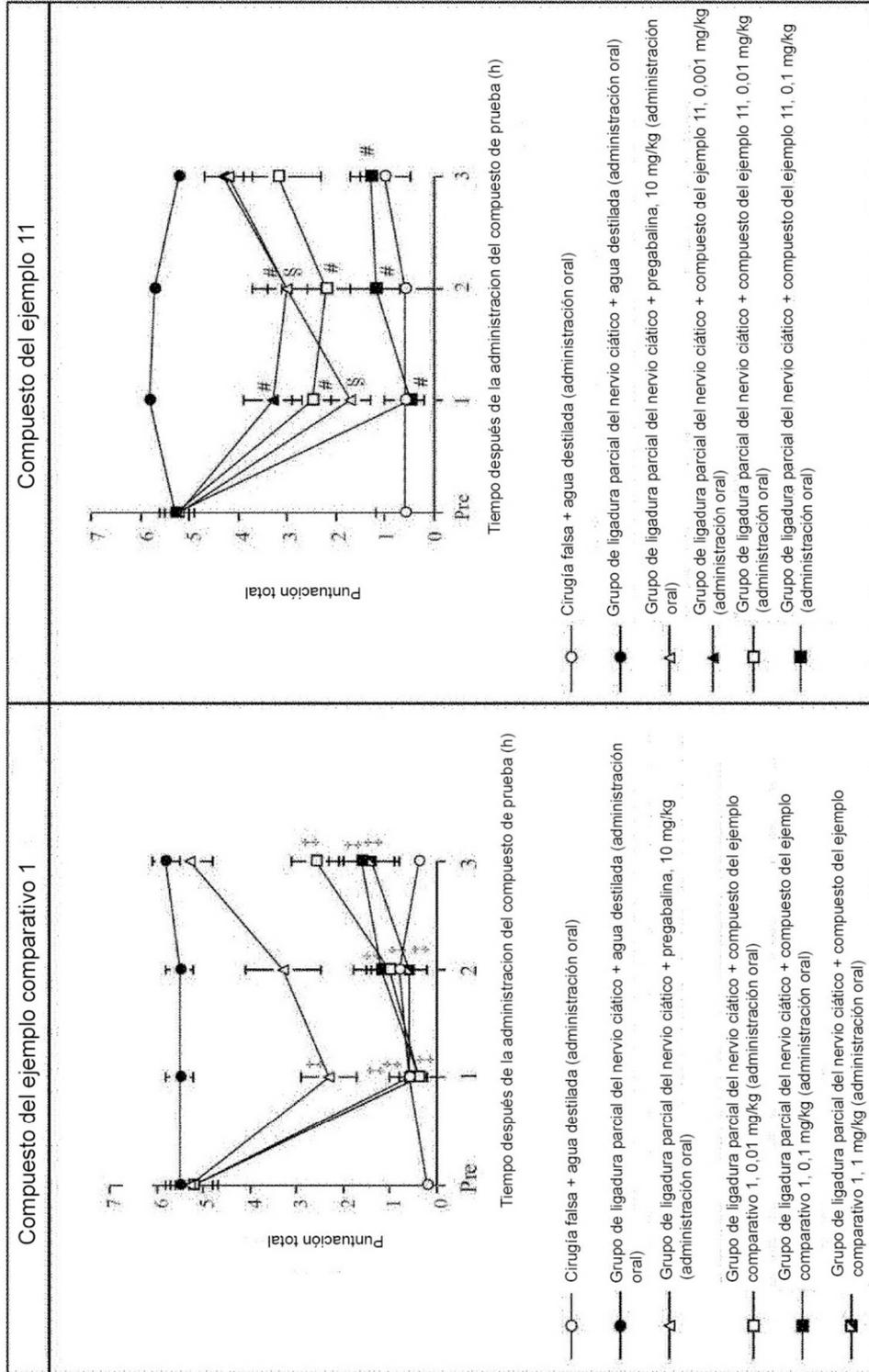


Figura 15

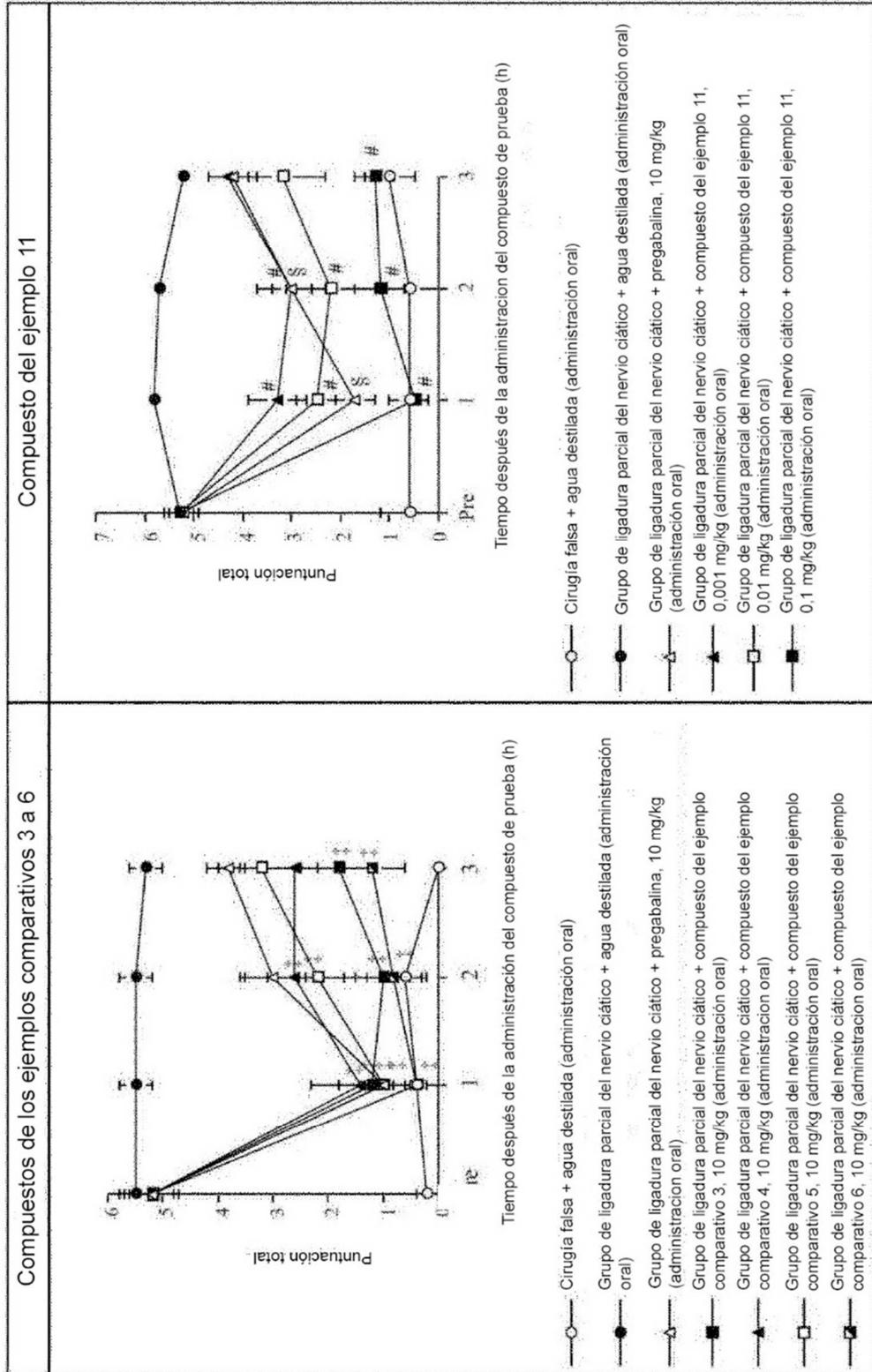


Figura 16

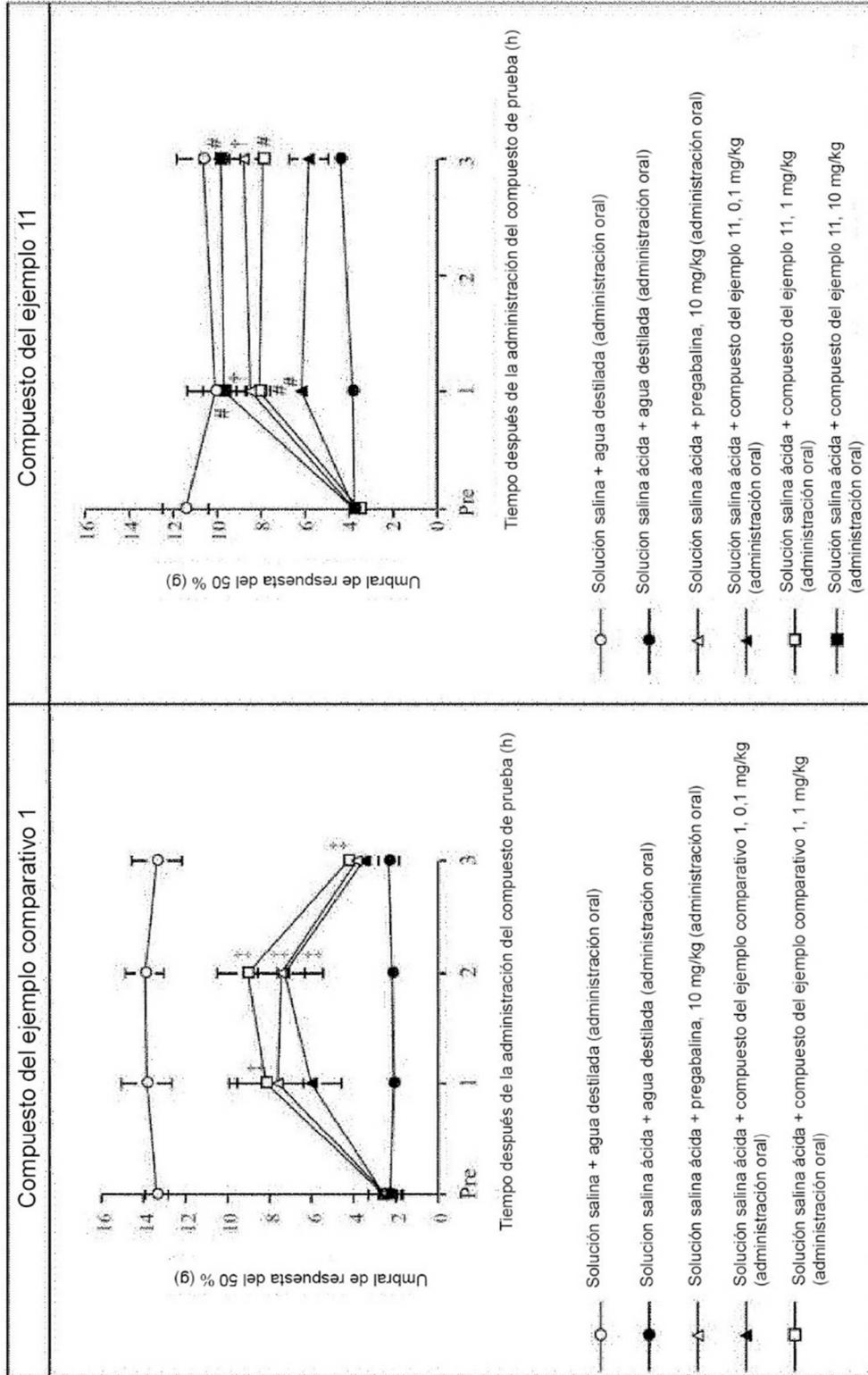


Figura 17

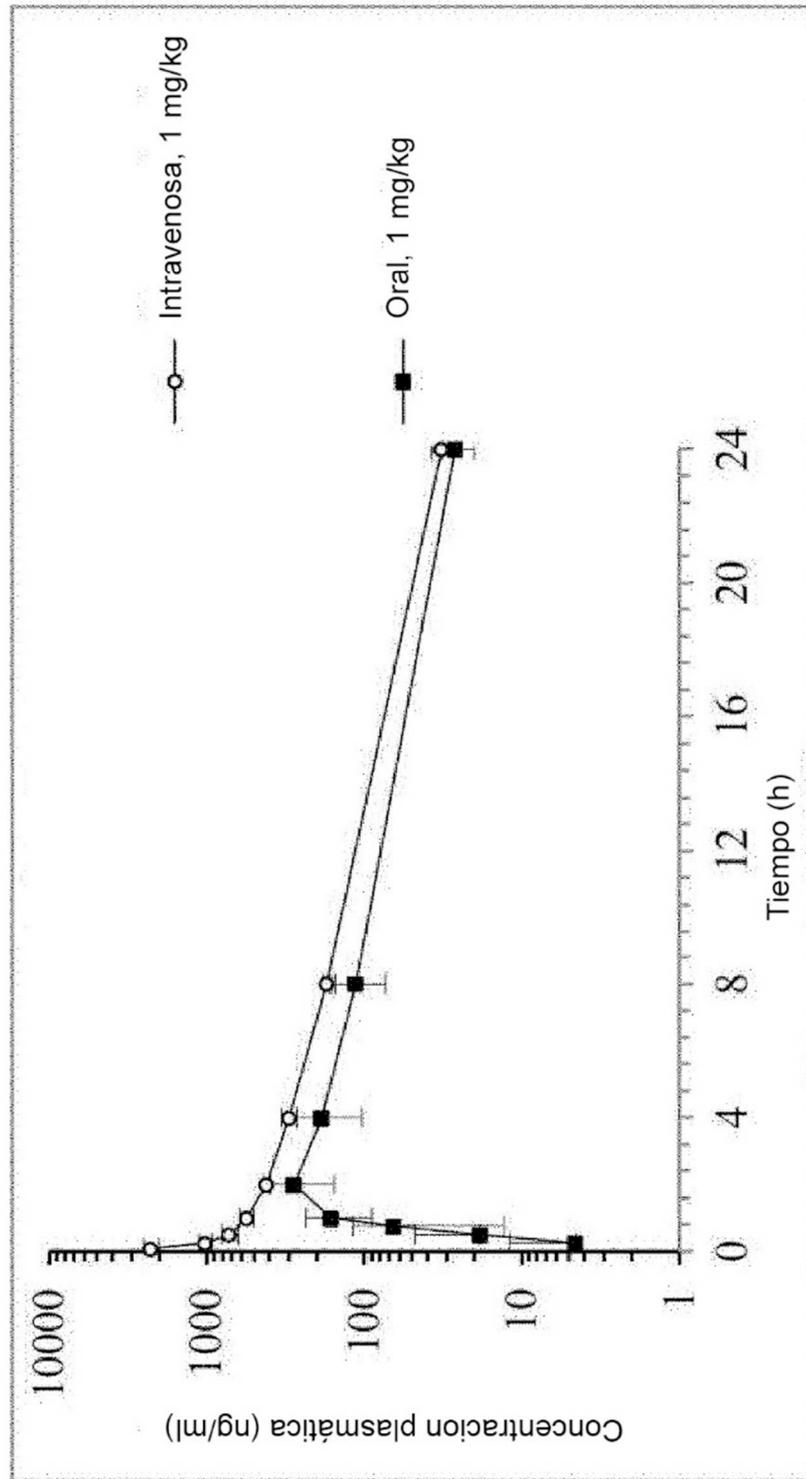
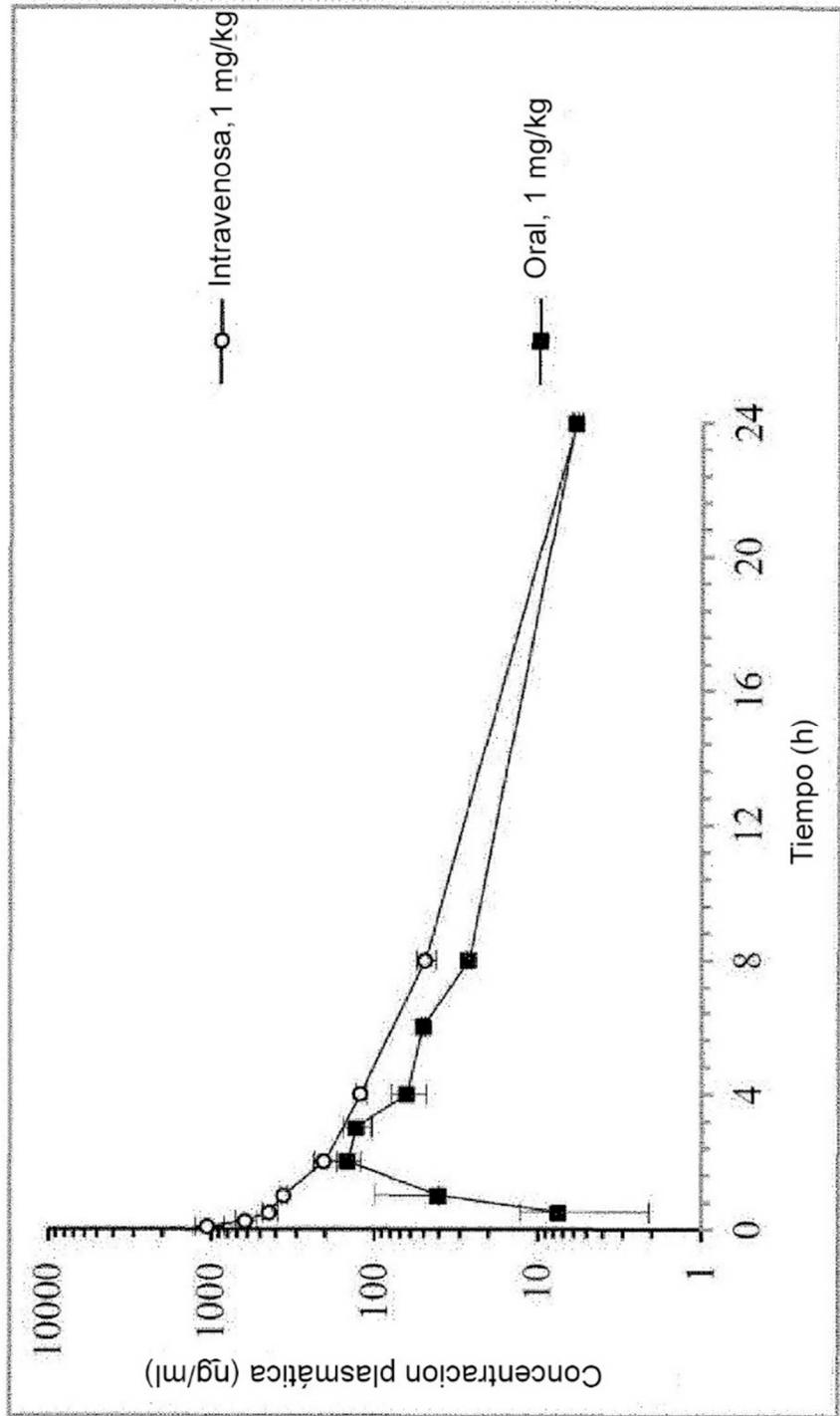


Figura 18



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- FR 2567885
- JP 2006008664 A
- WO 2003031432 A
- WO 2013147160 A

Literatura no patente citada en la descripción

15

- *Pain and Therapy*, 2013, vol. 2, 87-104
- Development of pharmaceutical products. Hi-Rokawa-Shoten Ltd, 1990, vol. 7, 163-198
- *Progress in Medicine*, 1985, vol. 5, 2157-2161
- **GREENE, T. W.** Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley-Interscience
- *Pain and Therapy*, 2013, vol. 2, 87-104
- *Journal of Organic Chemistry*, 2003, vol. 68, 770-779
- *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2011, vol. 2, 171-176
- *Pain and Therapy*, 2013, vol. 2, 87-104
- *Journal of American Chemical Society*, 2011, vol. 133, 14960-14963
- **MALMBERG et al.** *Pain*, 1998, vol. 76, 215-222
- **KIM et al.** *Pain*, 1992, vol. 50, 355-363
- **SLUKA et al.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, vol. 302, 1146-1150
- **NAGAKURA et al.** *Pain*, 2009, vol. 146, 26-33
- **SLUKA et al.** *Pain*, 2009, vol. 146, 3-4
- **CHAPLAN et al.** *Journal of Neuroscience Methods*, 1994, vol. 53, 55-63
- **SLUKA et al.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, vol. 302, 1146-50