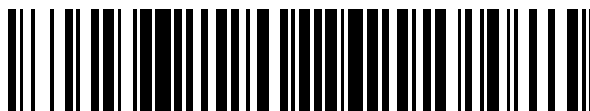


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 236**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2014** **PCT/JP2014/075569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015** **WO15046403**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2014** **E 14849588 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3050877**

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

30 Prioridad:

26.09.2013 JP 2013199853

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MORITA, YASUHIRO;
IZUMIMOTO, NAOKI;
ISEKI, KATSUHIKO;
IWANO, SHUNSUKE;
UDAGAWA, SHUJI;
MIYOSHI, TOMOYA;
OSADA, YUJI;
KOREEDA, TETSURO;
MURAKAMI, MASANORI;
SHIRAKI, MOTOHIRO;
TAKAHASHI, KEI y
OSHIDA, KEIYU

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 759 236 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 tisular real o potencial. El dolor se clasifica, según la causa, en dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicógeno. Como dolor provocado por una causa desconocida, se conoce el síndrome de la fibromialgia.

15

El dolor neuropático es dolor patológico provocado por disfunción del sistema nervioso periférico o central, más específicamente, dolor provocado por, por ejemplo, daño directo y opresión del tejido nervioso, a pesar de que no hay estímulo nociceptivo a un nociceptor. Como agente terapéutico para el dolor neuropático, se utiliza un anticonvulsivo, un antidepresivo, un fármaco ansiolítico o un fármaco antiepiléptico, tal como la gabapentina o la pregabalina.

20

El síndrome de la 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 la fibromialgia, se utilizan principalmente pregabalina, que ha sido aprobada en los Estados Unidos y Japón, duloxetine y milnacipran, que han sido aprobados en los Estados Unidos. Además, se utilizan fármacos que no están aprobados como agentes terapéuticos para el síndrome de la fibromialgia, es decir, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un compuesto opioide, un antidepresivo, un anticonvulsivo y un fármaco antiepiléptico. Sin embargo, se dice generalmente que los agentes antiinflamatorios no esteroideos y los compuestos opioides tienen un bajo efecto terapéutico (bibliografía no de patente 1).

25

30

Además de estos, la bibliografía de patentes 1 da a conocer que las piperidinas sustituidas tienen una actividad cardiotónica; la bibliografía de patentes 2 da a conocer que los derivados de imidazol tienen un efecto inhibidor de FXa; y la bibliografía de patentes 3 sugiere que las piperidinas sustituidas tienen una potencial eficacia farmacológica contra el sobrepeso o la obesidad.

35

La bibliografía de patentes 4 da a conocer compuestos de piperidina sustituidos útiles como antagonistas de cGRP. El documento da a conocer compuestos similares a la fórmula (I) que se muestra a continuación, en la que R puede representar un grupo heterocíclico, Z representa-CH₂, A representa un átomo de carbono sustituido con un alquilo C₁₋₃ y R² representa un grupo fenilo.

40

La bibliografía de patentes 5 da a conocer compuestos de pirrolidinanilina, tal como los que se muestran en la reivindicación 1 de ese documento, útiles como moduladores del receptor de progesterona.

Lista de citas

45 Bibliografías de patentes

Bibliografía de patentes 1: Patente FR 2567885

Bibliografía de patentes 2: Publicación de patente JP (Kokai) No. 2006-008664

Bibliografía de patentes 3: Patente WO 2003/031432

50 Bibliografía de patentes 4: Patente US 2003/236282 A1

Bibliografía de patentes 5: Patente WO 2008/077089 A1

Bibliografía no de patente

55 Bibliografía no de patente 1: Recla, Journal of Pain Research, vol. 3, págs. 89-103, 2010.

Características de la invención

Problema técnico

60

Sin embargo, la terapia con un agente terapéutico convencional para el dolor neuropático está asociada muy frecuentemente con reacciones adversas del sistema nervioso central al fármaco, tales como mareos, náuseas o vómitos. Debido a esto, es difícil administrar un agente terapéutico convencional a largo plazo. En este contexto, se ha deseado el desarrollo de un nuevo agente terapéutico para el dolor neuropático.

65

Incluso la pregabalina, la duloxetine y el milnacipran, que han sido aprobados como agentes terapéuticos para el

síndrome de la fibromialgia, no proporcionan un efecto terapéutico clínicamente satisfactorio contra el síndrome de la fibromialgia y su eficacia farmacológica varía significativamente entre los pacientes. En este contexto, se ha deseado desarrollar un nuevo agente terapéutico para el síndrome de la fibromialgia que ejerza un efecto terapéutico suficiente.

Obsérvese que, la bibliografía de patentes 1 sugiere que las piperidinas sustituidas descritas en ese documento tienen una eficacia frente a la migraña; sin embargo, la bibliografía no da a conocer el compuesto cuya acción analgésica fue dilucidada por la presente solicitud ni sugiere la relevancia de la acción analgésica para una estructura química. La bibliografía de patentes 2 que describe derivados de imidazol y la bibliografía de patentes 3 que describe piperidinas sustituidas no dan a conocer ni sugieren la potencialidad de acción analgésica que tienen estos compuestos.

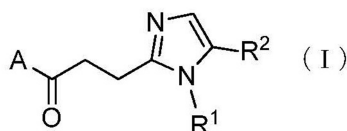
En estas circunstancias, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un compuesto que tenga una fuerte acción analgésica para el dolor, en particular, el dolor neuropático y/o el síndrome de la fibromialgia.

Solución al problema

Los inventores de la presente invención realizaron estudios intensivos con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente. Como resultado, descubrieron un derivado de amina cíclica que tiene un fuerte efecto analgésico contra el dolor, en particular, el dolor neuropático y/o el síndrome de la fibromialgia.

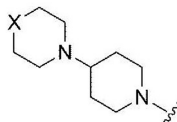
Más específicamente, la presente invención da a conocer un derivado de amina cíclica representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[Fórmula 1]



en la que A representa un grupo representado por una fórmula general (IIc)

[Fórmula 2]



(I I c)

en la que R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido con un grupo carboxilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, X representa CH₂, O o -NR⁵ y R⁵ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

En el derivado de amina cíclica anterior, es preferente que A sea la fórmula general (IIc) y, de manera más preferente, que R² sea un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro y R⁵ sea un grupo metilo.

Más específicamente, por ejemplo, es preferente un derivado de amina cíclica representado por la siguiente fórmula general (Ic) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Es más preferente que R² sea un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro y R⁵ sea un grupo metilo.

[Fórmula 5]



en la que R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido con un grupo

carboxilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, X representa CH_2 , O o $-NR^5$ y R^5 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La acción analgésica se puede mejorar con la definición que se ha mencionado anteriormente.

5 La presente invención da a conocer un profármaco, definido según las reivindicaciones del derivado de amina cíclica mencionado anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. El profármaco se obtiene esterificando el grupo carboxilo del derivado de amina cíclica mencionado anteriormente.

10 Se puede esperar una farmacocinética excelente en ratas mediante administración oral con la definición que 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 (I) anterior, un profármaco del derivado de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

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

20 Efectos ventajosos de la invención

El derivado de amina cíclica de la presente invención o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un fuerte efecto analgésico contra el dolor, en particular, dolor neuropático y síndrome de la fibromialgia, y se puede utilizar como agente analgésico, particularmente, un agente terapéutico para el dolor neuropático o el síndrome de la fibromialgia, que puede reducir los efectos secundarios del sistema nervioso central y estar disponible para la administración a largo plazo.

Breve descripción de los dibujos

30 [Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 8 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).
 [Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 2 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 35 [Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 4 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 [Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 2 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intraventricular).
 [Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 4 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intraventricular).
 40 [Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 6 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intraventricular).
 [Figura 7] La figura 7 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 10 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intraventricular).
 [Figura 8] La figura 8 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 12 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intraventricular).
 45 [Figura 9] La figura 9 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 13 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intraventricular).
 [Figura 10] La figura 10 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 15 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intraventricular).
 50 [Figura 11] La figura 11 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 38 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).
 [Figura 12] La figura 12 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 13 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 [Figura 13] La figura 13 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 18 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 55 [Figura 14] La figura 14 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 22 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 [Figura 15] La figura 15 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 25 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 60 [Figura 16] La figura 16 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 27 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 [Figura 17] La figura 17 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 29 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 [Figura 18] La figura 18 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 31 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).
 65 [Figura 19] La figura 19 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 33 sobre

modelos de ligadura parcial de nervio ciático de ratón (administración intravenosa).

[Figura 20] La figura 20 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 66 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).

[Figura 21] La figura 21 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 68 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).

[Figura 22] La figura 22 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 70 sobre modelos de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración intravenosa).

[Figura 23] La figura 23 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 13 sobre modelos de síndrome de la fibromialgia de rata (administración intravenosa).

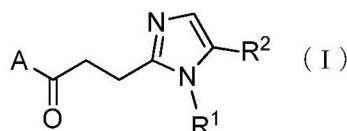
[Figura 24] La figura 24 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo de referencia 38 sobre modelos de síndrome de la fibromialgia de rata (administración oral).

Descripción de las realizaciones

Los siguientes términos utilizados en la presente memoria descriptiva se definen, a menos que se especifique lo contrario, tal como sigue.

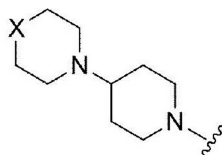
Se caracteriza por que el derivado de amina cíclica de la presente invención está representado por la siguiente fórmula general (I).

[Fórmula 6]



en la que A representa un grupo representado por una fórmula general (IIc)

[Fórmula 7]



(I I c)

en la que R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido con un grupo carboxilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, X representa CH₂, O o -NR⁵ y R⁵ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

En el derivado de amina cíclica anterior, es preferente que A sea la fórmula general (IIc) y que R² sea un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro y R⁵ sea un grupo metilo.

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 alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo o un grupo ciclohexilo.

El "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo carboxilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que cada uno de los átomos de hidrógeno se sustituye de forma independiente y opcional con el átomo de halógeno mencionado anteriormente o un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo carboxilo, y es, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo o un grupo ciclohexilo, o un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 3-aminopropilo, un grupo 1-carboximetilo o un grupo 2-carboxietilo.

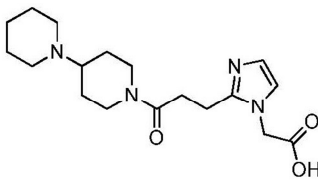
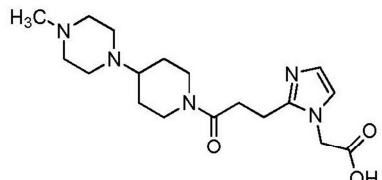
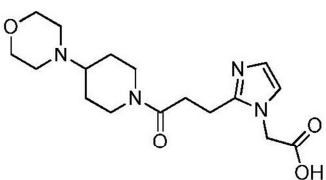
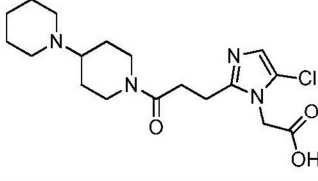
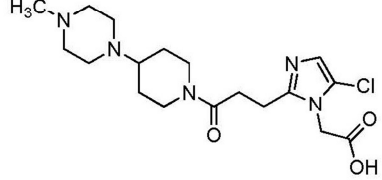
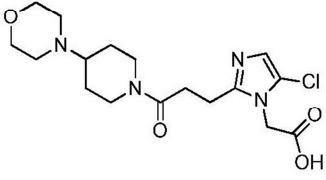
El "grupo alquilcarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo obtenido uniendo un grupo hidrocarbonado saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 5 átomos de carbono a un grupo carbonilo. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo acetilo, un grupo n-propionilo, un grupo n-butililo o un grupo isobutililo.

5 El "grupo alquilcarbonilamino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo obtenido uniendo el grupo alquilcarbonilo mencionado anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono a un grupo amino. Por ejemplo, se pueden mencionar un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo n-propilcarbonilamino o un grupo isopropilcarbonilamino.

10 El "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido opcionalmente con un grupo alquilcarbonilamino que tiene 2 a 6 átomos de carbono" se refiere al grupo alquilo mencionado anteriormente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido opcionalmente con el grupo alquilcarbonilamino mencionado anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un n-grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo o ciclohexilo o un grupo 2-(metilcarbonilamino)etilo, un grupo 2-(etilcarbonilamino)etilo, un grupo 2-(n-propilcarbonilamino)etilo, un grupo 2-(isopropilcarbonilamino)etilo, un grupo 3-(metilcarbonilamino)propilo o un grupo 4-(metilcarbonilamino)butilo.

20 Los ejemplos específicos de un compuesto preferente como un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior (denominado en lo sucesivo derivado de amina cíclica (I)) se mostrarán en la tabla 1-1 a la tabla 1-3; sin embargo, la presente invención no queda limitada por los mismos.

[Tabla 1-1]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural
		
		
		
		

25 Téngase en cuenta que, cuando un carbono asimétrico está presente en un derivado de amina cíclica (I), se incluyen todos los enantiómeros y mezclas de estos. Cuando un estereoisómero está presente, se incluyen todos los estereoisómeros y mezclas de estos.

30 Un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo 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

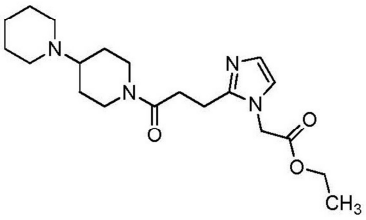
amina cíclica (I) en sí mismo puede tener actividad.

El profármaco de un derivado de amina cíclica (I) es un compuesto obtenido mediante esterificación de un grupo carboxilo. Estos compuestos se pueden sintetizar a partir de un derivado de amina cíclica (I), según un procedimiento conocido.

Se pueden mencionar compuestos que son un derivado de amina cíclica (I) que tiene un grupo carboxilo que está esterificado con metilo, esterificado con etilo, esterificado con n-propilo, esterificado con isopropilo, esterificado con ciclopropilo, esterificado con n-butilo, esterificado con isobutilo, esterificado con sec-butilo, esterificado con terc-butilo, esterificado con ciclopropilmetilo, esterificado con n-pentilo, esterificado con isopentilo, esterificado con ciclopentilo, esterificado con n-hexilo, esterificado con isohexilo, esterificado con ciclohexilo, esterificado con n-heptilo, esterificado con n-octilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificado con acetiloximetilo, esterificado con 1-acetiloxietilo, esterificado con propioniloximetilo, esterificado con 1-propioniloxietilo, esterificado con valeriloximetilo, esterificado con 1-valeriloxietilo, esterificado con isobutiriloximetilo, esterificado con 1-isobutiriloxietilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con 1-pivaloiloxietilo, esterificado con etoxycarboniloximetilo, esterificado con 1-((etoxycarbonil)oxi)etilo, esterificado con 1-((etoxycarbonil)oxi)isobutilo, esterificado con ciclohexiloxycarbonilmetilo, esterificado con 1-((ciclohexil)carbonil)oxietilo, esterificado con 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, esterificado con ftalidilo o esterificado con indanilo; sin embargo, es preferente un compuesto esterificado con metilo, esterificado con etilo, esterificado con n-propilo, esterificado con isopropilo, esterificado con ciclopropilo, esterificado con n-butilo, esterificado con isobutilo, esterificado con sec-butilo, esterificado con terc-butilo, esterificado con ciclopropilmetilo, esterificado con n-octilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, esterificado con ftalidilo o esterificado con indanilo.

Los ejemplos específicos de compuestos preferentes como profármaco de un derivado de amina cíclica (I) se mostrarán en la tabla 2-1 y la tabla 2-2; sin embargo, la presente invención no queda limitada por los mismos.

[Tabla 2-1]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural
		

[Tabla 2-2]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

Un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) puede convertirse en el derivado de amina cíclica (I) en las condiciones fisiológicas descritas en la bibliografía conocida ("Development of pharmaceutical products", Hirokawa-Shoten Ltd., vol 7, págs. 163 a 198, 1990, y Prog. Med. 5, págs. 2157 a 2161, 1985).

Un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo puede marcarse con un radioisótopo. Entre los ejemplos del radioisótopo para utilizar en el mercado se incluyen ^3H , ^{14}C y/o ^{125}I .

Se puede deuteroar un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo.

Como la sal farmacológicamente aceptable de un derivado de amina cíclica (I), por ejemplo, una sal inorgánica, tal como un clorhidrato, un sulfato, un fosfato o un bromhidrato; o una sal orgánica, tal como un oxalato, un malonato, un citrato, un fumarato, un lactato, un malato, un succinato, un tartrato, un acetato, un trifluoroacetato, un maleato, un gluconato, un benzoato, un salicilato, un xinafoato, un pamoato, un ascorbato, un adipato, un metanosulfonato, un p-toluenosulfonato o un cinamato. Estas sales pueden estar presentes en forma de un hidrato, un solvato o un polimorfo cristalino.

Se puede sintetizar un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo mediante los procedimientos de producción que se describirán a continuación. Téngase en cuenta que, los derivados de amina cíclica (I) o los profármacos de los mismos obtenidos mediante los siguientes procedimientos de producción pueden aislarse/purificarse por medios conocidos, tales como extracción con disolvente, recristalización y/o cromatografía y convertirse en sales deseadas mediante procedimientos conocidos o procedimientos similares a los mismos. Cuando se obtiene un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo en forma de sal, se puede convertir en un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo u otra sal deseada mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo.

En las reacciones individuales de los procedimientos de producción que se describirán a continuación, cuando un compuesto de partida tiene un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo carboxilo, se puede introducir un grupo protector en estos grupos. Se puede obtener un compuesto deseado eliminando el grupo protector si es necesario después de la reacción.

En las reacciones individuales de los procedimientos de producción que se describirán a continuación, cuando un compuesto de partida tiene un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo carboxilo, se puede obtener un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) sin eliminar el grupo protector introducido en estos grupos.

Como el grupo protector de un grupo hidroxilo, se puede mencionar, por ejemplo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, grupo bencilo) o un grupo sililo sustituido (por ejemplo, grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo o grupo terc-butildimetilsililo).

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 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, grupo terc-butoxicarbonilo o grupo benciloicarbonilo), un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, grupo bencilo) o un grupo ftaloilo.

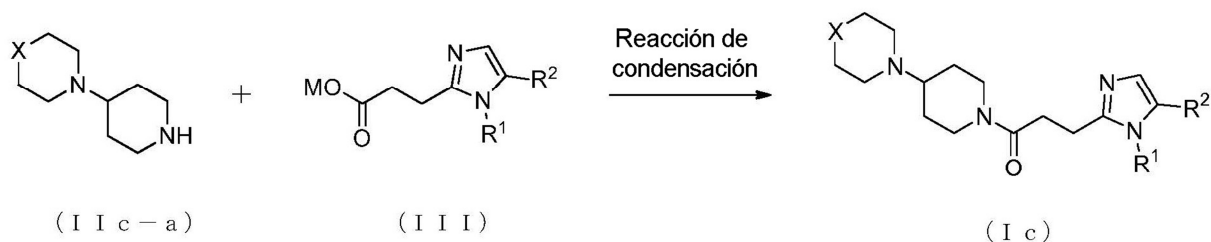
Como el grupo protector de un grupo carboxilo, se puede mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo o grupo terc-butilo) o un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, grupo bencilo).

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

9. El compuesto (Ic) se puede sintetizar según el procedimiento de producción que se describirá a continuación.

9-1. Procedimiento de producción para el compuesto (Ic):

[Fórmula 20]



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

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

En la reacción de condensación, se puede utilizar un compuesto (IIc-a) y una sal del mismo. Como la sal de la presente memoria se puede mencionar, por ejemplo, la misma sal que una sal farmacológicamente aceptable, tal como se ha mencionado anteriormente.

Como el compuesto (IIc-a) y el compuesto (III) a utilizar en la reacción de condensación, se pueden utilizar directamente los compuestos disponibles en el mercado; sin embargo, por ejemplo, un compuesto (IIc-a) se puede sintetizar según el procedimiento de producción que se describirá a continuación y el compuesto (III) se puede sintetizar según el procedimiento de producción anterior.

Como la base a utilizar en la reacción de condensación se pueden 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).

La cantidad de la base a utilizar en la reacción de condensación es, preferentemente, de 0,5 a 10 moles con respecto a 1 mol de un compuesto (IIc-a) y, de manera más preferente, de 0,8 a 5,0 moles.

Como el agente de condensación a utilizar en la reacción de condensación se puede mencionar, por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), ciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida (EDC) o un clorhidrato de la misma, 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonildiimidazol (CDI), cianuro de dietilfosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforilazida (DPPA), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), cloroformiato de isobutilo, cloruro de dietilacetilo o cloruro de trimetilacetilo. Estos agentes de condensación se pueden utilizar solos o en combinación con un aditivo, tal como N-hidroxisuccinimida (HONSu), hidroxibenzotriazol (HOBT), 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina (HOBT) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

La cantidad de agente de condensación a utilizar en la reacción de condensación es, preferentemente, de 0,5 a 10 moles con respecto a 1 mol de un compuesto (IIc-a) y, de manera más preferente, de 0,8 a 5,0 moles.

La cantidad del compuesto (III) a utilizar en la reacción de condensación es, preferentemente, de 0,5 a 3 moles con respecto a 1 mol de un compuesto (IIc-a) y, de manera más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

La reacción de condensación se lleva a cabo, generalmente, en un disolvente y, de manera apropiada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como 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, una amida, tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, un alcohol, tal como metanol, etanol o 2-propanol o un nitrilo alifático, tal como acetonitrilo o propionitrilo. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes. Cuando se selecciona una amina aromática, tal como la piridina como disolvente, la reacción de condensación se puede realizar en ausencia de una base.

En la reacción de condensación, la temperatura de reacción es, preferentemente, de -20 °C a 150 °C y, de manera más preferente, de 0 a 100 °C.

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

9-2. Etapas de formación de sal de un compuesto (Ic):

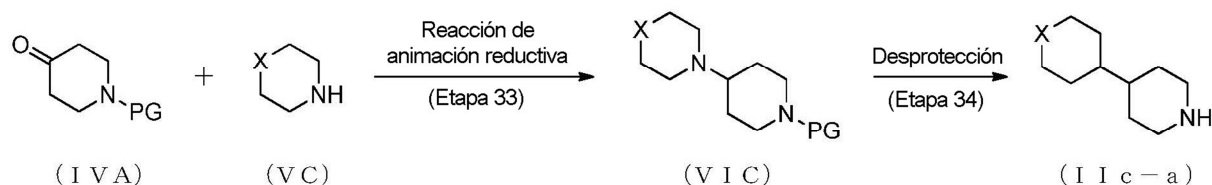
Se puede obtener una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto (Ic), por ejemplo, mediante una reacción de formación de sal realizada mezclando el compuesto (Ic) y un ácido.

Como el ácido a utilizar en la reacción de formación de la sal, 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 adipico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido cinámico.

La reacción de formación de la sal se realiza generalmente en un disolvente y, de manera apropiada, se selecciona un disolvente que no inhiba la reacción. Como disolvente se puede mencionar, por ejemplo, un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o isopropanol, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicol dimetiléter, 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.

10. Procedimiento de producción de un compuesto (IIc-a):

[Fórmula 21]



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

(Etapa 33)

Se puede obtener un compuesto (VIC) mediante la reacción de aminación reductiva entre un compuesto (IVA) y un compuesto (VC).

Como el compuesto (VC) a utilizar en la reacción de aminación reductiva, se puede utilizar directamente un compuesto disponible en el mercado.

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

(Etapa 34)

Se puede obtener un compuesto (IIc-a) mediante la desprotección de un compuesto (VIC).

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

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

El derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, dado que tiene una excelente acción analgésica, particularmente un efecto terapéutico sobre el dolor neuropático o el síndrome de la fibromialgia, se puede utilizar como un medicamento, preferentemente, utilizar como un agente analgésico y, de manera particularmente preferente, como agente terapéutico para el dolor neuropático o el síndrome de la fibromialgia. Téngase en cuenta que un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) ejerce una excelente acción analgésica cuando se convierte *in vivo* en un derivado de amina cíclica (I); sin embargo, un profármaco de un derivado de amina cíclica (I) en sí mismo puede tener una acción analgésica.

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

El "síndrome de la fibromialgia" es un síntoma diagnosticado por un médico especialista como síndrome de la fibromialgia. El diagnóstico realizado por un médico especialista generalmente se hace con referencia al estándar de clasificación del American College of Rheumatology.

El derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil para tratar el dolor agudo y crónico. El dolor agudo generalmente dura un período corto y, por ejemplo, se puede mencionar el dolor postoperatorio, el dolor posterior a la extracción o la neuralgia del trigémino. El dolor crónico se define como un dolor que generalmente dura de 3 a 6 meses e incluye dolor neuropático corporal y dolor psicógeno, y se pueden mencionar, por ejemplo, artritis reumatoide crónica, artrosis o neuralgia posherpética.

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

Cuando un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se utiliza como medicamento, el derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo directamente o en combinación con el portador farmacéuticamente aceptable puede administrarse por vía oral o parenteral. Cuando un profármaco o una de sus sales farmacológicamente aceptables de un derivado de amina cíclica (I) se utiliza como medicamento, es preferente la administración oral.

- Como la forma de dosificación cuando un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo se administra por vía oral se pueden mencionar, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar y recubiertos con película), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (incluidas cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes, emulsiones o suspensiones. Como forma de dosificación, cuando se administra parenteralmente un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo se pueden mencionar, por ejemplo, inyecciones, infusiones, gotas, supositorios, linimentos endémicos o parches adhesivos. Es eficaz además preparar una formulación de liberación sostenida utilizando en combinación una base apropiada (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 un éster de ácido graso de poliglicerol).
- Las formulaciones que tienen las formas de dosificación mencionadas anteriormente se pueden preparar según procedimientos de producción conocidos en el sector de la formulación de fármacos. En este caso, si es necesario, la producción puede realizarse añadiendo un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un agente disgregante, un agente edulcorante, un surfactante, un agente de suspensión o un agente emulsionante, que se utilicen generalmente en el sector de la formulación de fármacos.
- Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante la adición de un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante o un lubricante. Las píldoras y los gránulos se pueden preparar añadiendo, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante o un agente disgregante. Los polvos y las cápsulas se pueden preparar añadiendo, por ejemplo, un excipiente. Los jarabes se pueden preparar añadiendo, por ejemplo, un agente edulcorante. Las emulsiones o suspensiones se pueden preparar añadiendo, por ejemplo, un surfactante, un agente de suspensión o un emulsionante.
- Como excipiente, por ejemplo, se pueden mencionar lactosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, gliciriza en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio o sulfato de calcio.
- Como aglutinante, por ejemplo, se pueden mencionar una solución de pasta de almidón, una solución de goma arábiga, una solución de gelatina, una solución de tragacanto, una solución de carboximetilcelulosa, una solución de alginato de sodio o glicerina.
- Como agente disgregante se pueden mencionar, por ejemplo, almidón o carbonato de calcio.
- Como lubricante, por ejemplo, se pueden mencionar estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio o talco purificado.
- Como agente edulcorante, por ejemplo, se pueden mencionar glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina o jarabe simple.
- Como surfactante, por ejemplo, se pueden mencionar laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, monoéster de ácido graso de sorbitán o estearato de polioxilo 40.
- Como agente de suspensión, por ejemplo, se pueden mencionar goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa o bentonita.
- Como emulsionante, por ejemplo, se pueden mencionar goma arábiga, tragacanto, gelatina o polisorbato 80.
- Cuando un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo se prepara 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 de manera general en el sector de la formulación de fármacos.
- La dosis por día de un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo varía dependiendo, por ejemplo, del estado o peso corporal del paciente o del tipo o vía de administración de un compuesto. Por ejemplo, en el caso de la administración oral a un adulto (peso: aproximadamente 60 kg), la cantidad del derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que sirve como principio activo queda dentro del intervalo de 1 a 1.000 mg y la administración se realiza, preferentemente, en 1 a 3 dosis divididas. En el caso de la administración parenteral a un adulto (peso: aproximadamente 60 kg) mediante una solución inyectable, la cantidad del derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que sirva como principio activo en, por ejemplo, una inyección, queda dentro del intervalo de 0,01 a 100 mg por peso corporal (1 kg). La solución inyectable se administra, preferentemente, por vía intravenosa.

Se puede utilizar un derivado de amina cíclica (I) o un profármaco del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en combinación con otros agentes medicinales en una proporción de mezcla apropiada para 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 la amitriptilina, milnacipran o duloxetine, un ansiolítico, tal como el alprazolam, un anticonvulsivo, tal como la carbamazepina, un anestésico local, tal como la lidocaína, un agonista simpático, tal como la adrenalina, un antagonista del receptor de NMDA, tal como la ketamina, un inhibidor de la transaminasa GABA, tal como el valproato de sodio, un bloqueador de los canales de calcio, tal como la pregabalina, un antagonista del receptor de la serotonina, tal como la risperidona, un potenciador de la función del receptor de GABA, tal como el diazepam o un fármaco antiinflamatorio, tal como el diclofenaco.

Ejemplos

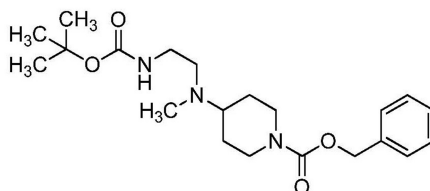
A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a ejemplos, ejemplos de síntesis y ejemplos de referencia; los ejemplos de referencia están fuera del alcance de las reivindicaciones.

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

Las materias primas e intermedios de los derivados de amina cíclica (I) y sus profármacos se sintetizaron mediante los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos de síntesis. Téngase en cuenta que los productos disponibles en el mercado se utilizaron para los compuestos utilizados en la síntesis de los compuestos de los ejemplos de síntesis para los cuales los procedimientos de síntesis no se describen a continuación.

(Ejemplo de síntesis 1) Síntesis de 4-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo:

[Fórmula 22]



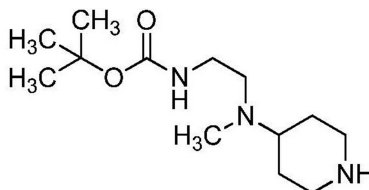
Se añadieron clorhidrato de (2-(metilamino)etil)carbamato de terc-butilo (0,564 g, 2,68 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,681 g, 3,22 mmol) a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,500 g, 2,14 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 4-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,590 g, 1,51 mmol, 70 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38-1,46 (11H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,47-2,55 (3H, m), 2,64-2,82 (2H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 4,16-4,32 (2H, m), 4,90-5,00 (1H, m), 5,12 (2H, s), 7,30-7,37 (5H, m).

ESI-MS: m/z = 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 2) Síntesis de (2-(metil(piperidin-4-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo en bruto:

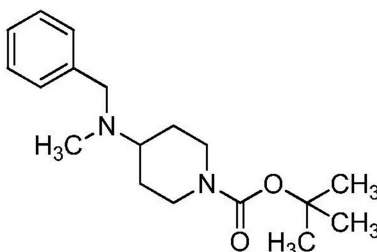
[Fórmula 23]



Se añadió paladio/carbono (humectado al 10 %, 0,0815 g, 0,0766 mmol) a una solución de 4-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0,300 g, 0,766 mmol) en metanol (4,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en 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 en bruto de (2-(metil(piperidin-4-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo.

(Ejemplo de síntesis 3) Síntesis de 4-(N-bencil-N-metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

[Fórmula 24]

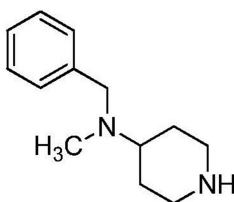


Se añadieron N-bencil-N-metilamina (2,43 ml, 18,8 mmol), ácido acético (0,0860 ml, 1,51 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,20 g, 5,66 mmol) a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 15,1 mmol) en diclorometano (20,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y, a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,20 g, 5,66 mmol) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y, a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener 4-(N-bencil-N-metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,49 g, 14,7 mmol, 98 %) como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,48-1,58 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,54-2,75 (3H, m), 3,57 (2H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 7,21-7,32 (5H, m).
ESI-MS: m/z = 305 (M+H)⁺.

(Ejemplo de síntesis 4) Síntesis de N-bencil-N-metilpiperidin-4-amina:

[Fórmula 25]



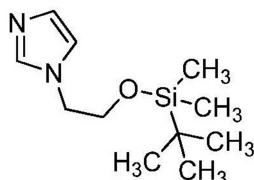
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 N, 3,28 ml, 13,1 mmol) a una solución mixta de 4-(N-bencil-N-metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3,28 mmol) en 1,4-dioxano/metanol (1:1, 8,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice,

cloroformo/metanol) para obtener N-bencil-N-metilpiperidin-4-amina (0,650 g, 0,318 mmol, 97 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44-1,56 (3H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,49-2,63 (3H, m), 3,12-3,19 (2H, m), 3,58 (2H, s), 7,22-7,32 (5H, m).
ESI-MS: $m/z = 205$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 5) Síntesis de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol:

[Fórmula 26]

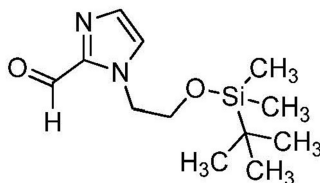


Se añadieron diisopropiletilamina (3,55 ml, 20,33 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (2,81 g, 18,64 mmol) a una solución de 2-(1H-imidazol-1-il)etanol (1,90 g, 16,94 mmol) en diclorometano (56,5 ml) a 0 °C, y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua al líquido de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol (3,62 g, 15,99 mmol, 94 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : -0,03 (6H, s), 0,86 (9H, s), 3,84 (2H, t, $J=5,1$ Hz), 4,03 (2H, t, $J=5,1$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,51 (1H, s).
ESI-MS: $m/z = 227$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 6) Síntesis de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 27]

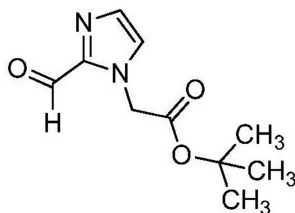


Se añadió gota a gota una solución de n-butil litio en n-hexano (1,62 M, 10,80 ml, 17,49 mmol) a una solución de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol (3,60 g, 15,90 mmol) en tetrahidrofurano (31,8 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió DMF (1,46 ml, 19,08 mmol) al líquido de reacción a la misma temperatura, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y, a continuación, la temperatura del líquido de reacción se elevó hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo al líquido de reacción y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (3,96 g, 15,67 mmol, 98 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : -0,09 (6H, s), 0,83 (9H, s), 3,88 (2H, t, $J=4,9$ Hz), 4,51 (2H, t, $J=4,9$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,27 (1H, s), 9,81 (1H, s).
ESI-MS: $m/z = 255$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 7) Síntesis de 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo:

[Fórmula 28]

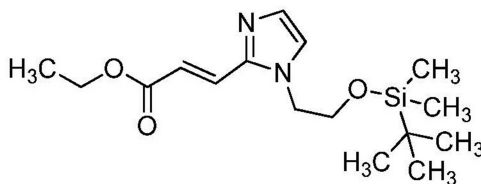


Se añadieron carbonato de potasio (1,73 g, 12,49 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (1,83 ml, 12,49 mmol) a una solución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (1,00 g, 10,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (52,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua destilada al líquido de reacción y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (1,05 g, 0,733 mmol, 48 %) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 5,03 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,32 (1H, s), 9,80 (1H, s).
ESI-MS: m/z = 211 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 8) Síntesis de (E)-3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de etilo:

[Fórmula 29]

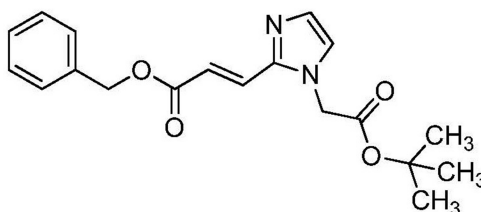


Se añadió dietilfosonoacetato de etilo (2,76 ml, 13,80 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (0,702 g, 16,10 mmol, 55 %) en tetrahidrofurano (40,0 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se añadió a la misma una solución de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (3,90 g, 15,33 mmol) en tetrahidrofurano (36,7 ml), y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta temperatura ambiente y, a continuación, el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, n-hexano/acetato de etilo) para obtener (E)-3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de etilo (3,42 g, 10,54 mmol, 69 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : -0,08 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,32 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,84 (2H, t, $J=5,1$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=5,1$ Hz), 4,26 (3H, c, $J=7,1$ Hz), 6,84 (1H, d, $J=15,4$ Hz), 7,04 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,52 (1H, d, $J=15,4$ Hz).
ESI-MS: m/z = 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 9) Síntesis de (E)-3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo:

[Fórmula 30]



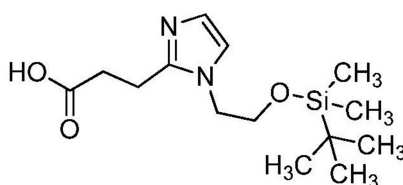
Se añadió una solución de dimetilfosonoacetato de bencilo (0,700 g, 2,71 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (0,125 g, 2,85 mmol, 55 %) en tetrahidrofurano (3,5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante

se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y, a continuación, se añadió una solución de 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (0,600 g, 2,85 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml), la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta temperatura ambiente y, a continuación, el líquido de reacción se agitó durante 15 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, n-hexano/acetato de etilo) para obtener (E)-3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (0,82 g, 2,39 mmol, 82 %) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 4,67 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,90 (1H, d, $J=15,4$ Hz), 7,01 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,31-7,44 (6H, s).
ESI-MS: $m/z = 343$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 10) Síntesis de ácido 3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto:

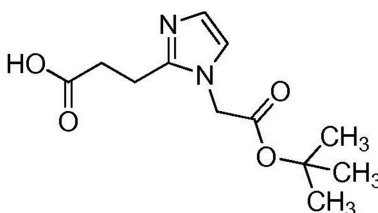
[Fórmula 31]



Se añadió paladio-carbono (humectado al 10 %, 342 mg) a una solución de (E)-3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de etilo (3,42 g, 10,54 mmol) en metanol (42,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (21,0 ml) al residuo obtenido a temperatura ambiente y el residuo obtenido se disolvió. La solución de reacción se enfrió a 0°C y, a continuación, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 11,59 ml, 11,59 mmol) al líquido de reacción a la misma temperatura, y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 5,80 ml, 5,80 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió a 0°C y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 17,4 ml) al líquido de reacción para su 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 para obtener un producto en bruto de ácido 3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)propanoico (3,30 g) como un aceite incoloro.

(Ejemplo de síntesis 11) Síntesis de ácido 3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto:

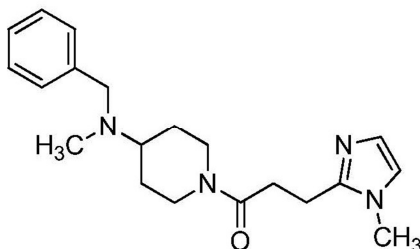
[Fórmula 32]



Se añadió paladio-carbono (humectado al 10 %, 81,8 mg) a una solución de (E)-3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (0,818 g, 2,39 mmol) en metanol (9,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ácido 3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,590 g).

(Ejemplo de síntesis 12) Síntesis de 1-(4-bencil(metil)aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 33]

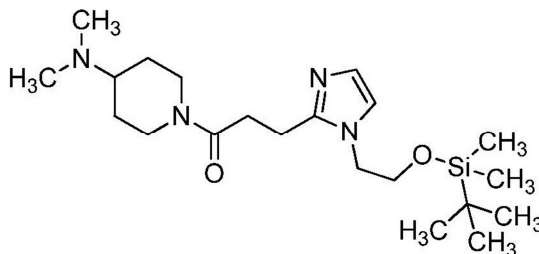


Se añadieron diisopropiletilamina (0,892 ml, 5,11 mmol), HBTU (0,969 g, 2,55 mmol) y N-bencil-N-metilpiperidin-4-amina (0,348 g, 1,70 mmol) a una solución de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,300 g, 1,95 mmol) en cloroformo (17,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60 horas. Se añadió metanol al líquido de reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-bencil(metil)aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,204 g, 0,599 mmol, 35 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43-1,56 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,51-2,70 (2H, m), 2,88-3,05 (5H, m), 3,56 (2H, s), 3,62 (3H, s), 4,00-4,07 (1H, m), 4,62-4,69 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,22-7,34 (5H, m).
ESI-MS: $m/z = 341$ ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 13) Síntesis de 3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:

[Fórmula 34]

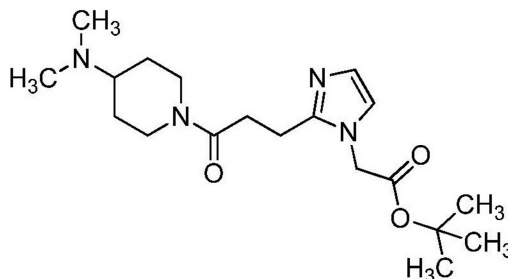


Se añadieron diisopropiletilamina (2,76 ml, 15,81 mmol), HBTU (4,80 g, 12,65 mmol) y 4-(dimetilamino)piperidina (1,12 ml, 10,01 mmol) a una solución de un producto en bruto de ácido 3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)propanoico (3,15 g) en cloroformo (56,5 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (2,88 g, 7,05 mmol, 70 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : -0,05 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,30-1,42 (2H, m), 1,82-1,85 (2H, m), 2,27-2,36 (7H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 2,90-3,03 (5H, m), 3,82 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 4,01-4,05 (3H, m), 4,60-4,63 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=1,2$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 409$ ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 14) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo

[Fórmula 35]

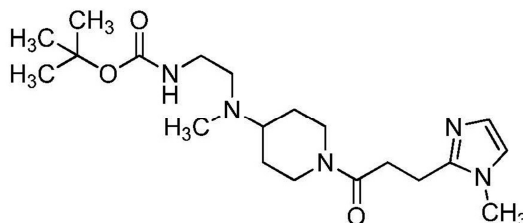


Se añadieron diisopropiletilamina (0,392 ml, 2,24 mmol), HBTU (0,680 g, 1,79 mmol) y 4-(dimetilamino)piperidina (0,167 ml, 1,42 mmol) a una solución de un producto en bruto de ácido 3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,380 g) en cloroformo (15,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, cloroformo/acetato de etilo) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (0,349 g, 0,957 mmol, 62 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29-1,42 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,81-1,83 (2H, m), 2,27-2,36 (7H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 2,91 (4H, s), 2,96-3,03 (1H, m), 3,98-4,01 (1H, m), 4,57-4,60 (1H, m), 4,63 (2H, s), 6,81 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

(Ejemplo de síntesis 15) Síntesis de (2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo:

[Fórmula 36]



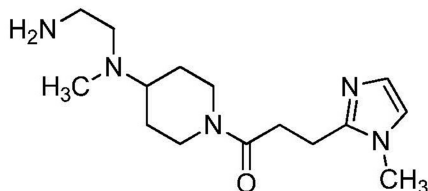
Se añadieron diisopropiletilamina (0,401 ml, 2,30 mmol), HBTU (0,348 g, 0,919 mmol), y (2-(metil(piperidin-4-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo en bruto (0,197 g, 0,765 mmol) a una solución de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,118 g, 0,765 mmol) en cloroformo (8,0 ml) a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió metanol al líquido de reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener (2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo (0,260 g, 0,661 mmol, 86 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34-1,46 (11H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 2,19-2,23 (3H, m), 2,47-2,60 (4H, m), 2,88-3,00 (5H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,62 (3H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 4,62-4,70 (1H, m), 4,91-4,98 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 394$ ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 16) Síntesis de 1-(4-((2-aminoetil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 37]

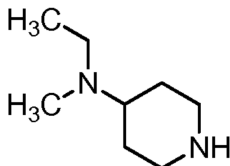


Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 N, 0,762 ml, 3,05 mmol) a una solución de (2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)carbamato terc-butilo (0,100 g, 0,254 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-((2-aminoetil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0498 g, 0,170 mmol, 67 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31-1,46 (2H, m), 1,64-1,85 (2H, m), 2,20 (3H, m), 2,43-2,60 (4H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 2,86-3,00 (5H, m), 3,60 (3H, s), 3,96-4,06 (1H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 6,77 (1H, sa), 6,88 (1H, sa). ESI-MS: $m/z = 294$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 17) Síntesis de 4-etilmetilaminopiperidina en bruto:

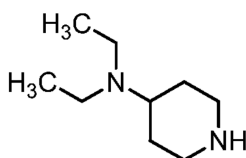
[Fórmula 38]



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-oxopiperidin-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 . Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloroformo/metanol). El producto obtenido purificado en bruto se disolvió en metanol (8,0 ml) y se le añadió paladio/carbono (humectado al 10 %, 0,185 g, 0,174 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en 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 en bruto de 4-etilmetilaminopiperidina.

(Ejemplo de síntesis 18) Síntesis de 4-dietilaminopiperidina en bruto:

[Fórmula 39]

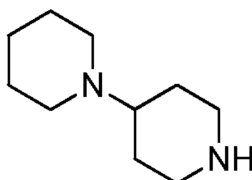


Se añadieron dietilamina (0,276 ml, 2,68 mmol), ácido acético (0,0120 ml, 0,214 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,681 g, 3,22 mmol) a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,500 g, 2,14 mmol) en diclorometano (12,0 ml) a 0°C , y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0°C . Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y

se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloroformo/metanol). El producto obtenido purificado en bruto se disolvió en metanol (8,0 ml) y se le añadió paladio/carbono (humectado al 10 %, 0,180 g, 0,169 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en 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 en bruto de 4-dietilaminopiperidina.

(Ejemplo de síntesis 19) Síntesis de 4-(piperidin-1-il)piperidina:

[Fórmula 40]

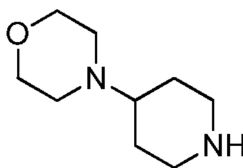


Se añadieron piperidina (1,549 g, 18,19 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (3,85 g, 19,2 mmol), y ácido acético (0,0910 g, 1,52 mmol) a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinona (3,02 g, 15,2 mmol) en diclorometano (25,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % a la fase acuosa para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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 y se desecó y, a continuación, el residuo se disolvió en agua destilada. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo 4-(piperidin-1-il)piperidina (2,04 g, 12,1 mmol, 80 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35-1,50 (4H, m), 1,53-1,67 (4H, m), 1,82 (2H, d, $J=12,4$ Hz), 2,34 (1H, tt, $J=11,2, 4,0$ Hz), 2,45-2,65 (6H, m), 3,13 (2H, d, $J=12,4$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 169$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 20) Síntesis de 4-(morfolin-4-il)piperidina:

[Fórmula 41]

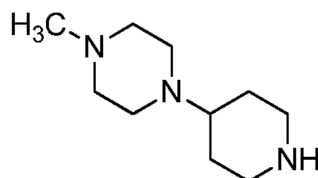


Se añadieron morfolina (0,792 g, 9,09 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1,93 g, 9,09 mmol), y ácido acético (0,0460 g, 0,758 mmol) a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinona (1,51 g, 7,58 mmol) en diclorometano (25,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % a la fase acuosa para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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 y se desecó y, a continuación, el residuo se disolvió en agua destilada. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo 4-(morfolin-4-il)piperidina (1,52 g, 5,63 mmol, 74 %) como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (2H, dd, $J=12,0$, 4,0 Hz), 1,40 (2H, dd, $J=12,0$, 4,0 Hz), 1,85 (2H, d, $J=12,4$ Hz), 2,28 (1H, tt, $J=11,2$, 4,0 Hz), 3,53-3,63 (6H, m), 3,15 (2H, d, $J=12,4$ Hz), 3,73 (4H, t, $J=4,4$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 171$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5 (Ejemplo de síntesis 21) Síntesis de 4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidina:

[Fórmula 42]

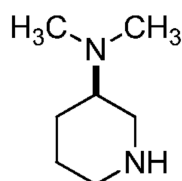


10 Se añadieron 1-metilpiperazina (0,905 g, 9,03 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1,92 g, 9,03 mmol) y ácido acético (0,497 g, 8,28 mmol) a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidinona (1,50 g, 7,53 mmol) en diclorometano (25,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente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

RMN de ^1H (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, sa), 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: $m/z = 169$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 (Ejemplo de síntesis 22) Síntesis de (R)-3-dimetilaminopiperidina:

[Fórmula 43]

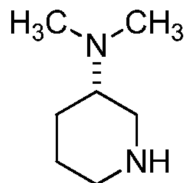


35 Se añadieron una solución acuosa de formalina (36-38 % en peso, 2,08 g, 25,0 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (2,12 g, 9,99 mmol) y ácido acético (0,0300 g, 0,500 mmol) a una solución de (R)-3-amino-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (1,00 g, 4,99 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % a la fase acuosa para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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 y se desecó y, a continuación, el residuo se disolvió en agua destilada. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo (R)-3-dimetilaminopiperidina (0,384 g, 3,00 mmol, 60 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-1,50 (2H, m), 1,73-1,78 (1H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,15 (1H, tt, $J=10,0$, 3,6 Hz), 2,29 (6H, s), 2,45-2,53 (2H, m), 2,92-2,96 (1H, m), 3,15-3,22 (1H, m). ESI-MS: $m/z = 129$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 23) Síntesis de (S)-3-dimetilaminopiperidina:

[Fórmula 44]

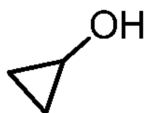


Se añadieron una solución acuosa de formalina (36-38 % en peso, 2,10 g, 25,2 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (2,13 g, 10,0 mmol) y ácido acético (0,0300 g, 0,500 mmol) a una solución de (S)-3-amino-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (1,00 g, 4,99 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % a la fase acuosa para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase 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 y se desecó y, a continuación, el residuo se disolvió en agua destilada. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 48 % para la basificación y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo (S)-3-dimetilaminopiperidina (0,351 g, 2,74 mmol, 55 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-1,50 (2H, m), 1,73-1,78 (1H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,15 (1H, tt, $J=10,0$, 3,6 Hz), 2,29 (6H, s), 2,45-2,53 (2H, m), 2,92-2,96 (1H, m), 3,15-3,22 (1H, m). ESI-MS: $m/z = 129 (\text{M}+\text{H})^+$.

(Ejemplo de síntesis 24) Síntesis de ciclopropanol en bruto:

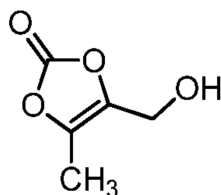
[Fórmula 45]



Se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio (10 %, 1,29 ml, 3,49 mmol) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30 %, 9,90 ml, 87,0 mmol) al ácido ciclopropilborónico (0,300 g, 3,49 mmol) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ciclopropanol.

(Ejemplo de síntesis 25) Síntesis de 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona en bruto:

[Fórmula 46]

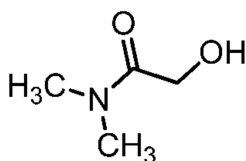


Se añadieron ácido fórmico (0,750 ml, 19,6 mmol) y trietilamina (2,62 ml, 18,8 mmol) a una solución de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (1,00 g, 6,73 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) a 0 °C, la temperatura del líquido de reacción se elevó hasta 65 °C, y el líquido de reacción se agitó durante 3 horas. El precipitado se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a

continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (10,0 ml) al residuo obtenido a temperatura ambiente y el residuo obtenido se disolvió. Se añadieron agua destilada (3,0 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,120 ml, 3,95 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua destilada al líquido de reacción, y el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona.

(Ejemplo de síntesis 26) Síntesis de 2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida:

[Fórmula 47]

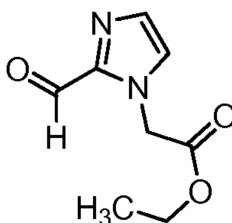


Se añadieron diisopropiletilamina (2,10 ml, 12,0 mmol), HBTU (2,74 g, 7,22 mmol), y una solución de dimetilamina en THF (2,0 M, 3,61 ml, 7,22 mmol) a una solución de ácido 2-(benciloxi)acético (1,00 g, 6,02 mmol) en cloroformo (30,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloroformo/metanol). El residuo obtenido se disolvió en metanol (30,0 ml) y se añadió paladio-carbono (humectado al 10 %, 0,640 g, 0,602 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a la misma temperatura 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 por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener 2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida (0,255 g, 2,47 mmol, 41 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,88 (3H, s), 3,03 (3H, s), 4,14 (2H, sa).

(Ejemplo de síntesis 27) Síntesis de 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 48]



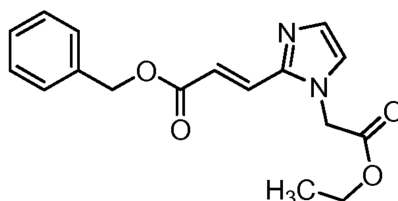
Se añadieron carbonato de potasio (1,44 g, 10,4 mmol), cloroacetato de etilo (0,585 ml, 5,46 mmol) y yoduro de potasio (0,864 g, 5,20 mmol) a una solución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (0,500 g, 5,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml) a temperatura ambiente, la temperatura del líquido de reacción se elevó hasta 90 °C, y el líquido de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió agua destilada al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,269 g, 1,48 mmol, 28 %) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,25 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 5,14 (2H, s), 7,15 (1H, sa), 7,33 (1H, s), 9,79-9,91 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 183$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 28) Síntesis de (E)-3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo:

[Fórmula 49]



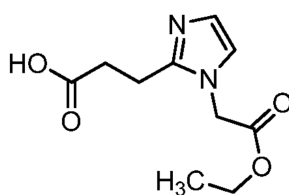
5

Se añadió dimetilfosonoacetato de bencilo (4,61 ml, 22,0 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (55 %, 0,958 g, 22,0 mmol) en tetrahidrofurano (30,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió 2-(2-formil-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (4,00 g, 22,0 mmol) al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener (E)-3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (4,31 g, 13,7 mmol, 62 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,24 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 4,77 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,92 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,02 (1H, sa), 7,21 (1H, sa), 7,28-7,45 (6H, m). ESI-MS: $m/z = 315$ ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo de síntesis 29) Síntesis de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto:

[Fórmula 50]

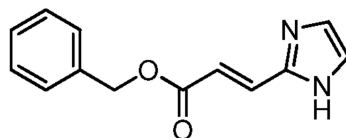


25

Se añadió paladio-carbono (humectado al 10 %, 1,46 g, 1,37 mmol) a una solución de (E)-3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (4,31 g, 13,7 mmol) en etanol (80,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a la misma temperatura durante 24 horas. La temperatura del líquido de reacción se elevó hasta 40 °C, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico.

(Ejemplo de síntesis 30) Síntesis de (E)-3-(1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo:

[Fórmula 51]

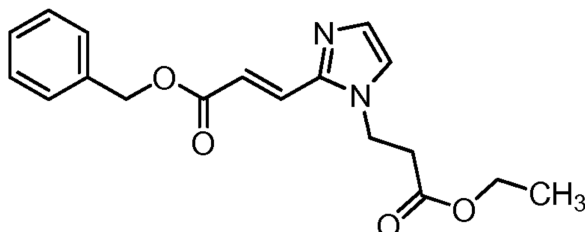


Se añadió dimetilfosonoacetato de bencilo (5,12 ml, 24,4 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (55 %, 1,12 g, 25,6 mmol) en tetrahidrofurano (40,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió 1H-imidazol-2-carbaldehído (2,46 g, 25,6 mmol) al líquido de reacción a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloroformo/metanol) para obtener (E)-3-(1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (0,380 g, 1,66 mmol, 7 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,25 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,14-7,23 (2H, m), 7,28-7,43 (5H, m), 7,57 (1H, d, $J=16,0$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 229$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5 (Ejemplo de síntesis 31) Síntesis de (E)-3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo:

[Fórmula 52]

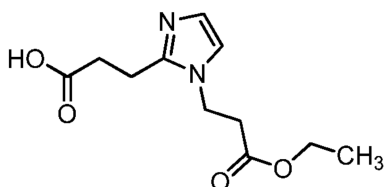


10 Se añadieron carbonato de potasio (0,606 g, 4,38 mmol), 3-bromopropionato de etilo (0,419 ml, 3,29 mmol) y yoduro de potasio (0,344 g, 2,19 mmol) a una solución de (E)-3-(1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (0,500 g, 2,19 mmol) en DMF (7,3 ml) a temperatura ambiente, la temperatura del líquido de reacción se elevó hasta 90 °C, y el líquido de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió agua destilada al líquido de reacción, y la mezcla resultante
15 se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener (E)-3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (0,520 g, 1,59 mmol, 72 %) como un aceite amarillo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 2,76 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,13 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 4,35 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 5,26 (2H, s), 6,91 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,06 (1H, sa), 7,15 (1H, sa), 7,30-7,42 (5H, m), 7,55 (1H, d, $J=15,6$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 329$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 25 (Ejemplo de síntesis 32) Síntesis de ácido 3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto:

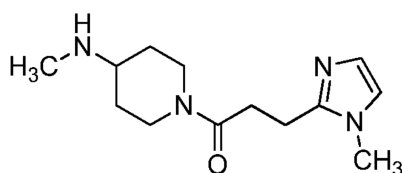
[Fórmula 53]



30 Se añadió paladio-carbono (humectado al 10 %, 0,169 g, 0,159 mmol) a una solución de (E)-3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de bencilo (0,520 g, 1,59 mmol) en etanol (9,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a la misma temperatura 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 en bruto
35 de ácido 3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)propanoico.

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

[Fórmula 54]



40 Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (humectado al 10 %, 0,0820 g, 0,0587 mmol) a una solución de 1-(4-bencil(metil)aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,200 g, 0,587 mmol) en etanol (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-
45

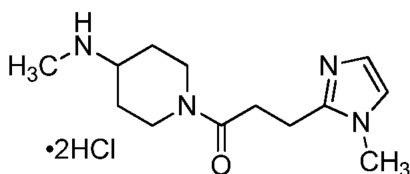
(metilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,131 g, 0,523 mmol, 89 %) (denominada en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 1") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,17-1,28 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,54-2,62 (1H, m), 2,72-2,81 (1H, m), 2,88-3,00 (4H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,90-3,98 (1H, m), 4,41-4,49 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 251$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

[Fórmula 55]



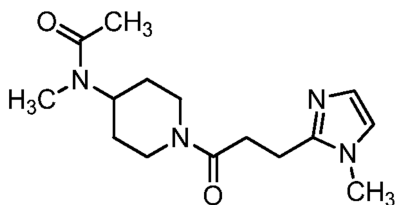
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,675 ml, 1,35 mmol) a una solución de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-metilaminopiperidin-1-il)propan-1-ona (0,131 g, 0,523 mmol) en éter dietílico (5,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (19,5 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0635 g, 0,196 mmol, 38 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 2") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,40-1,68 (2H, m), 2,13-2,26 (2H, m), 2,72-2,80 (4H, m), 3,01-3,08 (2H, m), 3,15-3,26 (3H, m), 3,33-3,43 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,01-4,13 (1H, m), 4,43-4,52 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m)

ESI-MS: como 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(metilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona: $m/z = 251$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 3) Síntesis de N-metil-N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida:

[Fórmula 56]



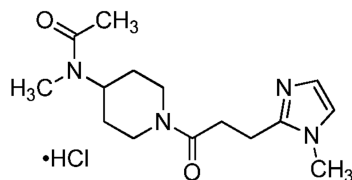
Se añadieron trietilamina (0,0842 ml, 0,599 mmol) y anhídrido acético (0,0565 ml, 0,599 mmol) a una solución de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(4-metilaminopiperidin-1-il)propan-1-ona (0,0500 g, 0,200 mmol) en diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener N-metil-N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida (0,0499 g, 0,171 mmol, 85 %) (denominada en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 3") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,43-1,72 (4H, m), 2,01-2,12 (3H, m), 2,52-2,93 (8H, m), 3,00-3,14 (1H, m), 3,59-3,61 (3H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,47-4,60 (2H, m), 6,74-6,78 (1H, m), 6,87-6,90 (1H, m).

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

(Ejemplo de referencia 4) Síntesis de clorhidrato de N-metil-N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida:

[Fórmula 57]



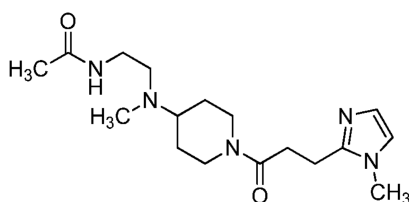
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,111 ml, 0,222 mmol) a una solución de N-metil-N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida (0,0499 g, 0,171 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) a 0°C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (6,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de N-metil-N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida (0,0397 g, 0,121 mmol, 71 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 4") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,55-1,85 (4H, m), 2,08-2,19 (3H, m), 2,66-2,89 (4H, m), 2,98-3,05 (2H, m), 3,13-3,25 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,38-4,53 (2H, m), 7,27-7,30 (2H, m).

ESI-MS: como N-metil-N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida: $m/z = 293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 5) Síntesis de N-(2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)acetamida:

[Fórmula 58]



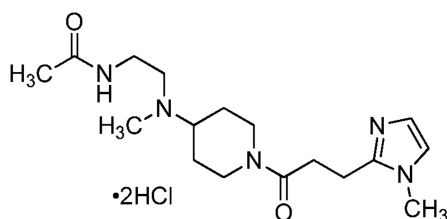
Se añadieron piridina (0,0410 ml, 0,511 mmol) y anhídrido acético (0,0480 ml, 0,511 mmol) a una solución de 1-(4-((2-aminoetil)(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0500 g, 0,170 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener N-(2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)acetamida (0,0451 g, 0,134 mmol, 79 %) (denominada en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 5") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,30-1,42 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,21 (3H, m), 2,46-2,62 (4H, m), 2,87-3,01 (5H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 3,61 (3H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 4,63-4,72 (1H, m), 5,97-6,05 (1H, m), 6,78 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 336$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 6) Síntesis de clorhidrato de N-(2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)acetamida:

[Fórmula 59]



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,174 ml, 0,349 mmol) a una solución de N-

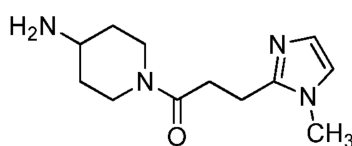
(2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)acetamida (0,0451 g, 0,134 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (6,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de N-(2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)acetamida (0,0211 g, 0,0517 mmol, 39 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 6") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,60-1,85 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,07-2,20 (2H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,02-3,10 (2H, m), 3,18-3,30 (4H, m), 3,40-3,52 (1H, m), 3,60-3,75 (3H, m), 3,84 (3H, s), 4,10-4,18 (1H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,52-7,60 (1H, m).

ESI-MS: como N-(2-(metil(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)amino)etil)acetamida: $m/z = 336$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 7) Síntesis de 1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 60]



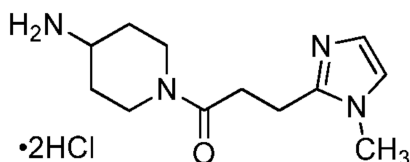
Se añadieron diisopropiletilamina (0,544 ml, 3,11 mmol), HBTU (0,472 g, 1,25 mmol) y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,208 g, 1,04 mmol) a una solución de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,160 g, 1,04 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60 horas. Se añadió metanol al líquido de reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol). Se añadió 1,4-dioxano (11,0 ml) al residuo obtenido a temperatura ambiente y el residuo obtenido se disolvió. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 N, 3,11 ml, 12,5 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa 1,0 N de hidróxido de sodio al líquido de reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,231 g, 0,978 mmol, 94 %) (denominada en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 7") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,16-1,28 (2H, m), 1,79-1,89 (2H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,85-3,10 (6H, m), 3,62 (3H, s), 3,90-3,98 (1H, m), 4,45-4,54 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 237$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 8) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 61]



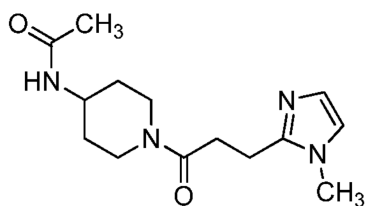
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,227 ml, 0,455 mmol) a una solución de 1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0430 g, 0,182 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y, a continuación, el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0420 g, 0,136 mmol, 75 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 8") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,46-1,69 (2H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,20-3,25 (3H, m), 3,48-3,53 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,02-4,06 (1H, m), 4,43-4,46 (2H, m), 7,26 (2H, s).

ESI-MS: como 1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: $m/z = 237$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 9) Síntesis de N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida:

[Fórmula 62]

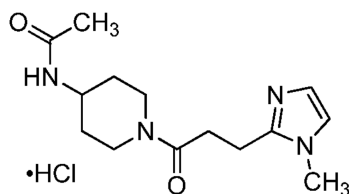


Se añadieron piridina (0,0510 ml, 0,635 mmol) y anhídrido acético (0,0600 ml, 0,635 mmol) a una solución de 1-(4-aminopiperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0500 g, 0,212 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida (0,0510 g, 0,183 mmol, 86 %) (denominada en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 9") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,19-1,34 (2H, m), 1,88-2,02 (4H, m), 2,07-2,20 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,82-3,02 (4H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,88-4,02 (2H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 5,68-5,82 (1H, m), 6,77 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,87 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

(Ejemplo de referencia 10) Síntesis de clorhidrato de N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida:

[Fórmula 63]

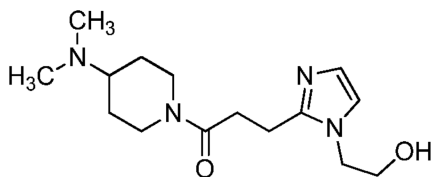


Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,119 ml, 0,238 mmol) a una solución de N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida (0,0510 g, 0,183 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (6,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida (0,0344 g, 0,109 mmol, 60 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 10") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,30-1,50 (2H, m), 1,85-1,99 (5H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 2,97-3,06 (2H, m), 3,17-3,30 (3H, m), 3,79-3,93 (5H, m), 4,17-4,27 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m). ESI-MS: como N-(1-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoil)piperidin-4-il)acetamida: $m/z = 279$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 11) Síntesis de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 64]



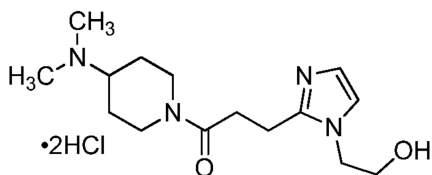
Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 3,06 ml, 3,06 mmol) a una solución de 3-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (1,00 g, 2,45 mmol) en tetrahidrofurano (12,2 ml) a 0 °C, y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH,

cloroformo/metanol) para obtener 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,605 g, 2,06 mmol, 84 %) (denominada en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 11") como un aceite incoloro.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,26-1,41 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,26-2,36 (7H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 2,95-3,03 (5H, m), 3,88 (2H, t, $J=4,9$ Hz), 3,96-4,00 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J=4,9$ Hz), 4,51-4,55 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,90 (1H, s).
ESI-MS: m/z = 295 (M+H) $^+$.

- 10 (Ejemplo de referencia 12) Síntesis de clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 65]

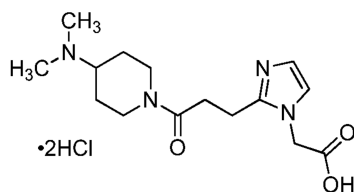


- 15 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,16 ml, 0,32 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (37,7 mg, 0,128 mmol) en éter dietílico (2,5 ml)-diclorometano a 0°C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y la temperatura del líquido de reacción se elevó hasta temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (43,1 mg, 0,117 mmol, 92 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 12") como un sólido blanco.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,54-1,76 (2H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 2,87 (6H, s), 3,05-3,08 (2H, m), 3,16-3,30 (3H, m), 3,52 (2H, tt, $J=12,0$, 4,0 Hz), 3,96 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 4,09-4,12 (1H, m), 4,33 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 4,53-4,57 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m).
ESI-MS: como 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z = 295 (M+H) $^+$.

- 30 (Ejemplo de referencia 13) Síntesis de clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 66]

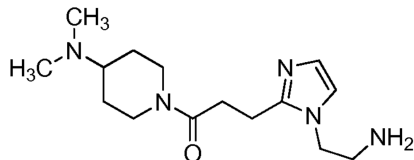


- 35 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 N, 0,861 ml, 3,45 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (0,104 g, 0,287 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) a 0°C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió para obtener clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (cuant.) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 13") como un sólido blanco.

- 45 RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,54-1,76 (2H, m), 2,13-2,19 (2H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 2,87 (6H, s), 2,99-3,02 (2H, m), 3,15-3,24 (3H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 4,06-4,10 (1H, m), 4,53-4,56 (1H, m), 5,02 (2H, s), 7,39 (2H, s).
ESI-MS: como ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético: m/z = 307 (M-H) $^-$.

(Ejemplo de referencia 14) Síntesis de 3-(1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:

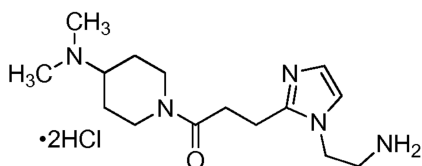
[Fórmula 67]



Se añadieron trietilamina (0,342 ml, 2,47 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,191 ml, 2,47 mmol) a una solución de 1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,660 g, 2,24 mmol) en diclorometano (11,0 ml) a 0 °C, y la temperatura de la mezcla resultante se elevó hasta temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetonitrilo (10,8 ml) al residuo obtenido, y el residuo obtenido se disolvió. Se le añadió ftalimida de potasio (0,452 g, 2,44 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y, a continuación, se añadieron al residuo diclorometano y una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (10,8 ml) al residuo obtenido, y el residuo obtenido se disolvió. Se añadió hidrato de hidrazina (0,158 ml, 3,25 mmol) a la temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La temperatura del líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano y una solución acuosa de ácido clorhídrico (1,0 N, 8,0 ml) al residuo y, a continuación, la fase acuosa se lavó con diclorometano. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 8,0 ml) a la fase acuosa, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 3-(1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,338 g, 1,15 mmol, 51 %) (denominada en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 14") como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,30-1,43 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,34 (1H, tt, J=11,0, 3,8 Hz), 2,56-2,63 (1H, m), 2,92-3,05 (7H, m), 3,98-4,04 (3H, m), 4,59-4,62 (1H, m), 6,88 (1H, t, J=1,2 Hz), 6,96 (1H, t, J=1,2 Hz). ESI-MS: m/z = 294 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 15) Síntesis de clorhidrato de 3-(1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:

[Fórmula 68]



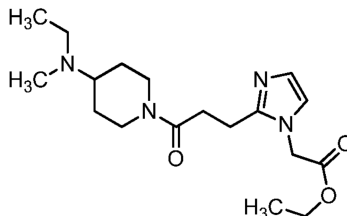
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,245 ml, 0,491 mmol) a una solución de 3-(1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0576 g, 0,196 mmol) en éter dietílico (3,9 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y la temperatura del líquido de reacción se elevó hasta temperatura ambiente y, a continuación, el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 3-(1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0633 g, 0,173 mmol, 88 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 15") como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 1,55-1,81 (2H, m), 2,14-2,22 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,88 (6H, s), 3,06-3,31 (5H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 4,12-4,15 (1H, m), 4,52-4,55 (1H, m), 4,61 (2H, t, J=6,6 Hz), 7,44-7,51 (2H, m).

ESI-MS: como 3-(1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-2-il)-1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona: m/z = 294 (M+H)⁺.

(Ejemplo de referencia 16) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 69]



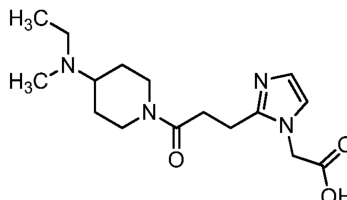
Se añadieron diisopropiletilamina (0,116 ml, 0,663 mmol), HBTU (0,126 g, 0,332 mmol), y 4-etilmetilaminopiperidina en bruto (0,0310 g, 0,221 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,0500 g, 0,221 mmol) en cloroformo (2,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,0250 g, 0,0713 mmol, 32 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 16") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,25-1,45 (5H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,48-2,63 (4H, m), 2,88-3,03 (5H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,19-4,26 (2H, m), 4,58-4,65 (1H, m), 4,75 (2H, s), 6,80-6,82 (1H, m), 6,95-6,97 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 17) Síntesis de ácido 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 70]



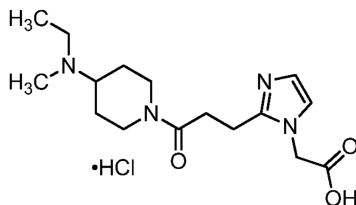
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,565 ml, 0,565 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,180 g, 0,514 mmol) en etanol (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción para 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 para obtener ácido 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,161 g, 0,499 mmol, 97 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 17") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15-1,24 (3H, m), 1,33-1,65 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,25-2,70 (6H, m), 2,72-2,80 (3H, m), 2,95-3,12 (3H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,44-4,54 (1H, m), 4,76-4,83 (2H, m), 6,74-6,85 (1H, m), 7,00-7,09 (1H, m).

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

(Ejemplo de referencia 18) Síntesis de clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 71]



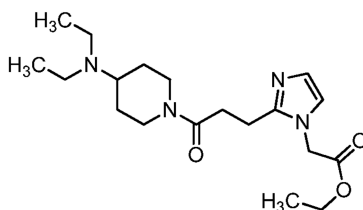
Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,354 ml, 0,354 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,161 g, 0,499 mmol) en agua (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido blanco precipitado se filtró y se recogió para obtener clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,160 g, 0,446 mmol, 89 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 18") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,28-1,35 (3H, m), 1,54-1,82 (2H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 2,68-2,81 (4H, m), 2,96-3,04 (2H, m), 3,12-3,24 (4H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 4,98 (2H, s), 7,35-7,38 (2H, m).

ESI-MS: como ácido 2-(2-(3-(4-(etilmetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético: $m/z = 323$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 19) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 72]



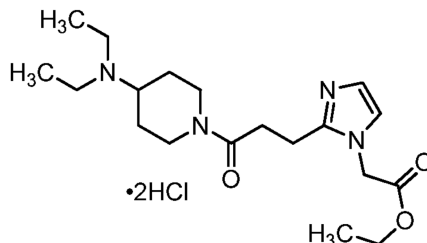
Se añadieron diisopropiletilamina (0,116 ml, 0,663 mmol), HBTU (0,126 g, 0,332 mmol) y 4-dietilaminopiperidina en bruto (0,0350 g, 0,221 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,0500 g, 0,221 mmol) en cloroformo (2,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,0700 g, 0,192 mmol, 87 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 19") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,03 (6H, t, $J=7,2$ Hz), 1,25-1,43 (5H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 2,47-2,58 (4H, m), 2,65-2,77 (1H, m), 2,88-3,00 (6H, m), 3,95-4,04 (1H, m), 4,23 (2H, c, $J=6,8$ Hz), 4,58-4,65 (1H, m), 4,75 (2H, s), 6,80-6,83 (1H, m), 6,95-6,97 (1H, m).

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

(Ejemplo de referencia 20) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 73]



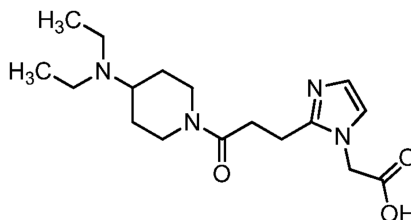
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,106 ml, 0,211 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,0350 g, 0,0960 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,0217 g, 0,0496 mmol, 24 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 20") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,25-1,36 (9H, m), 1,55-1,78 (2H, m), 2,08-2,18 (2H, m), 2,68-2,77 (1H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,13-3,35 (7H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,02-4,08 (1H, m), 4,29 (2H, c, $J=7,6$ Hz), 4,48-4,55 (1H, m), 5,17 (2H, m), 7,34-7,40 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(Ejemplo de referencia 21) Síntesis de ácido 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 74]



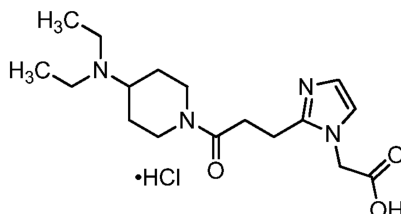
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,452 ml, 0,452 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,150 g, 0,412 mmol) en etanol (2,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción para 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 para obtener ácido 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,124 g, 0,369 mmol, 89 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 21") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,36 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,56-1,86 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,64-2,75 (1H, m), 2,87-3,06 (2H, m), 3,12-3,28 (10H, m), 3,58-3,66 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 4,62-4,70 (1H, m), 5,05 (2H, s), 7,42-7,47 (2H, m).

ESI-MS: $m/z = 337$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 22) Síntesis de clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 75]

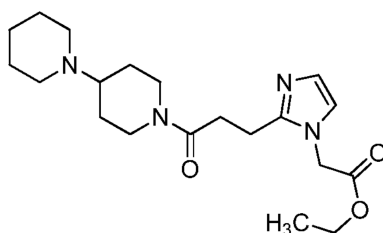


Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,785 ml, 0,785 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,124 g, 0,369 mmol) en agua (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido blanco precipitado se filtró y se recogió para obtener clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,104 g, 0,278 mmol, 75 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 22") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,27-1,34 (6H, m), 1,55-1,80 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,13-3,35 (7H, m), 3,59-3,69 (1H, m), 4,01-4,08 (1H, m), 4,48-4,56 (1H, m), 4,95 (2H, s), 7,33-7,36 (2H, m). ESI-MS: como ácido 2-(2-(3-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético: $m/z = 337$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 23) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 76]

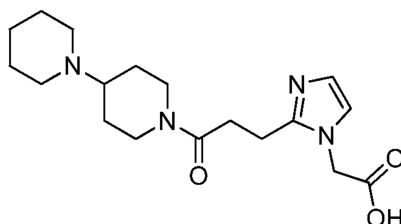


Se añadieron diisopropiletilamina (0,171 g, 1,33 mmol), HBTU (0,402 g, 1,06 mmol) y 4-(piperidin-1-il)piperidina (0,149 g, 0,884 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,200 g, 0,884 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo y cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,266 g, 0,708 mmol, 80 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo 23") como un aceite marrón rojizo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,36-1,48 (4H, m), 1,54-1,63 (4H, m), 1,7-1,86 (2H, m), 2,40-2,58 (6H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 2,91 (4H, s), 3,96-4,03 (1H, m), 4,23 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,57-4,65 (1H, m), 4,75 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=1,2$ Hz). ESI-MS: $m/z = 377$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 24) Síntesis de ácido 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 77]



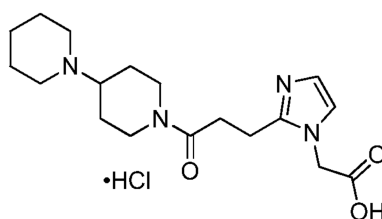
Se calentó una solución de 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo

(0,0550 g, 0,146 mmol) en agua (5,0 ml) a 40 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró y se desecó y, a continuación, el residuo obtenido se secó a presión reducida para obtener ácido 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0510 g, 0,146 mmol, 100 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo 24") como un sólido marrón rojizo.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,35-1,90 (8H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,55 (1H, t, $J=12,0$ Hz), 3,30 (1H, tt, $J=12,0$, 3,6 Hz), 3,88-4,00 (1H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 4,48 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=1,2$ Hz).
ESI-MS: $m/z = 349$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 25) Síntesis de clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 78]



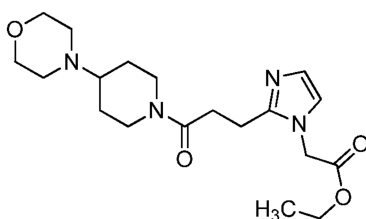
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,345 ml, 0,345 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,0650 g, 0,173 mmol) en agua (5,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se le añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,518 ml, 0,518 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se concentró y se desecó. El sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. Nuevamente, el sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. El residuo obtenido se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0510 g, 0,133 mmol, 77 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo 25") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,26-1,72 (6H, m), 1,83 (2H, d, $J=14,4$ Hz), 2,02 (2H, t, $J=12,8$ Hz), 2,57 (1H, t, $J=12,8$ Hz), 2,83-2,95 (4H, m), 2,97-3,14 (3H, m), 3,27-3,43 (3H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,33-4,43 (1H, m), 4,99 (2H, s), 7,27 (2H, s).

ESI-MS: como ácido 2-(2-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético: 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 26) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(morfolin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 79]



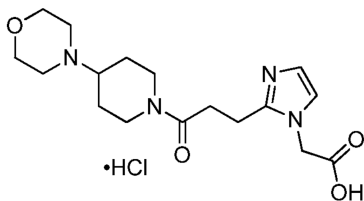
Se añadieron diisopropiletilamina (0,171 g, 1,33 mmol), HBTU (0,402 g, 1,06 mmol) y 4-(morfolin-4-il)piperidina (0,151 g, 0,884 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,200 g, 0,884 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo y cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(morfolin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,265 g, 0,700 mmol, 79 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo 26") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,30-1,45 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,39 (1H, tt, $J=10,8$, 3,6 Hz), 2,53 (4H, t, $J=4,8$ Hz), 2,59 (1H, td, $J=13,2$, 2,8 Hz), 2,91 (4H, s), 3,01 (1H, td, $J=13,2$, 2,8 Hz), 3,71 (4H, t, $J=4,8$ Hz), 3,97-4,04 (1H, m), 4,23 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 4,54-4,62 (1H, m), 4,75 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=1,6$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 379$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 27) Síntesis de clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 80]



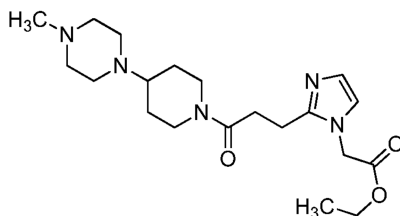
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,423 ml, 0,423 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,080 g, 0,211 mmol) en agua (5,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se le añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,634 ml, 0,634 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se concentró y se desecó. El sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. Nuevamente, el sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. El residuo obtenido se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0580 g, 0,150 mmol, 71 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo 27") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,44 (1H, ddd, $J=25,4, 12,4, 4,4$ Hz), 1,57 (1H, ddd, $J=25,4, 12,4, 4,4$ Hz), 2,11 (2H, t, $J=12,8$ Hz), 2,58 (1H, t, $J=13,2$ Hz), 2,98-3,17 (5H, m), 3,35-3,47 (3H, m), 3,68 (2H, t, $J=12,4$ Hz), 3,89-3,96 (1H, m), 3,97-4,06 (2H, m), 4,38-4,45 (1H, m), 4,68 (2H, s), 7,20 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,21 (1H, d, $J=1,6$ Hz).

ESI-MS: como ácido 2-(2-(3-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético: 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 28) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 81]

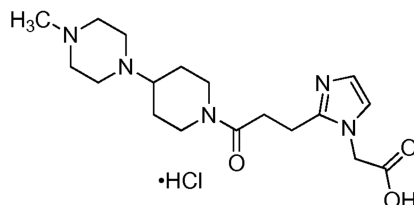


Se añadieron diisopropiletilamina (0,171 g, 1,33 mmol), HBTU (0,402 g, 1,06 mmol) y 4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidina (0,162 g, 0,884 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,200 g, 0,884 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo y cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,280 g, 0,715 mmol, 81 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo 28") como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,32-1,46 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,36-2,64 (10H, m), 2,91 (4H, s), 2,95-3,03 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,23 (2H, c, $J=7,6$ Hz), 4,54-4,62 (1H, m), 4,75 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=1,2$ Hz). ESI-MS: $m/z = 392$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 29) Síntesis de clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 82]



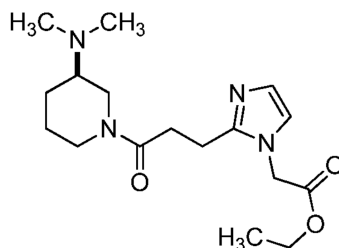
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,605 ml, 0,605 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,118 g, 0,303 mmol) en agua (5,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se le añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,910 ml, 0,910 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se concentró y se desecó. El sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. Nuevamente, el sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. El residuo obtenido se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0850 g, 0,213 mmol, 70 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo 29") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,26 (1H, ddd, $J=24,4, 12,4, 4,0$ Hz), 1,36 (1H, ddd, $J=24,4, 12,4, 4,0$ Hz), 1,91 (2H, t, $J=13,2$ Hz), 2,55 (1H, t, 12,4 Hz), 2,60-3,30 (9H, m), 2,70 (1H, s), 2,83 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,04 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,82-3,89 (1H, m), 4,27-4,36 (1H, s), 4,66 (2H, s), 7,19 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,21 (1H, d, $J=1,6$ Hz).

ESI-MS: como ácido 2-(2-(3-(4-(1-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético: 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 30) Síntesis de 2-(2-(3-((R)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 83]



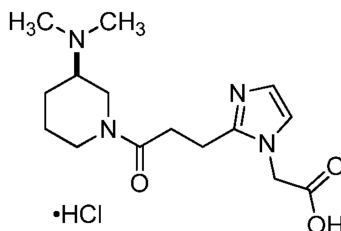
Se añadieron diisopropiletilamina (0,257 g, 1,99 mmol), HBTU (0,603 g, 1,59 mmol) y (R)-3-dimetilaminopiperidina (0,149 g, 0,880 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,300 g, 1,33 mmol) en diclorometano (15,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo y cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-((R)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,325 g, 0,966 mmol, 73 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 30") como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,36-1,48 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,40-2,55 (1H, m), 2,78-3,00 (6H, m), 3,80-4,05 (1H, m), 4,23 (2H, c, $J=7,2$), 4,45-4,67 (1H, m), 4,71-4,80 (2H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 337$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 31) Síntesis de clorhidrato de ácido 2-(2-(3-((R)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 84]



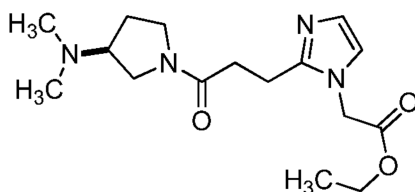
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,329 ml, 0,329 mmol) a una solución de 2-(2-(3-((R)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,0550 g, 0,165 mmol) en agua (5,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se le añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,494 ml, 0,494 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se concentró y se desecó. El sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. Nuevamente, el sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. El residuo obtenido se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido 2-(2-(3-((R)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0400 g, 0,116 mmol, 70 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 31") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,02-1,87 (3H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,55-2,95 (7H, m), 3,05-3,30 (5H, m), 3,47-3,62 (1H, m), 3,95-4,20 (1H, m), 4,99 (2H, s), 7,26 (2H, s).

ESI-MS: como ácido 2-(2-(3-((R)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético: 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 32) Síntesis de (S)-2-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 85]



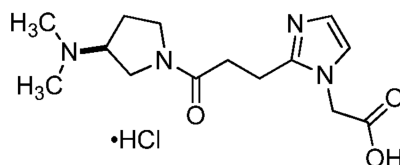
Se añadieron diisopropiletilamina (0,174 ml, 0,995 mmol), HBTU (0,302 g, 0,796 mmol) y (S)-3-(dimetilamino)pirrolidina (0,0840 ml, 0,663 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,150 g, 0,663 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener (S)-2-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,200 g, 0,620 mmol, 93 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 32") como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,71-1,84 (1H, m), 2,09-2,28 (7H, m), 2,61-2,96 (5H, m), 3,02-3,46 (2H, m), 3,64-3,82 (2H, m), 4,23 (2H, c, $J=7,3$ Hz), 4,72-4,77 (2H, m), 6,81-6,82 (1H, m), 6,95-6,98 (1H, m).

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

(Ejemplo de referencia 33) Síntesis de clorhidrato de ácido (S)-2-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 86]

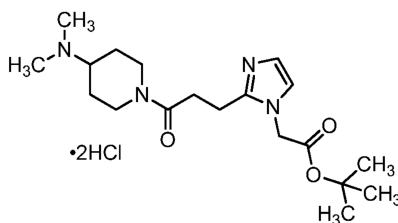


Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,744 ml, 0,744 mmol) a (S)-2-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,160 g, 0,496 mmol) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,744 ml, 0,744 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con etanol (5,0 ml). La mezcla resultante se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó nuevamente con etanol (5,0 ml). La mezcla resultante se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,595 ml, 0,595 mmol) al residuo obtenido a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de ácido (S)-2-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,120 g, 0,363 mmol, 73 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 33") como un sólido rojo.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,95-2,18 (1H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 2,67-2,90 (8H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,29-3,67 (3H, m), 3,78-3,93 (2H, m), 4,80 (2H, s), 7,22-7,26 (2H, m).

(Ejemplo de referencia 34) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo:

[Fórmula 87]



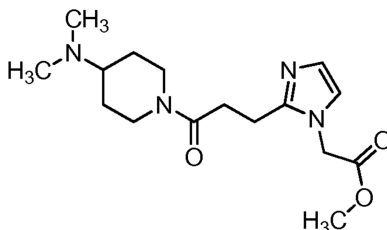
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,302 ml, 0,604 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (0,100 g, 0,274 mmol) en éter dietílico (5,4 ml) a 0°C , y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, y se lavó con éter dietílico (20,0 ml), y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (0,111 g, 0,254 mmol, 93 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 34") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,48-1,72 (11H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 2,84 (6H, s), 2,90-3,25 (5H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,37-7,39 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

(Ejemplo de referencia 35) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo:

[Fórmula 88]

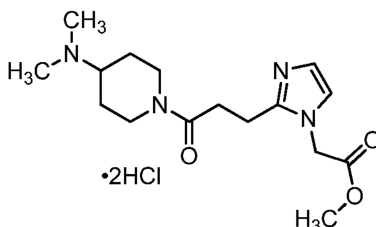


Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 N, 0,718 ml, 2,87 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo (105 mg, 0,287 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml)-metanol (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La temperatura del líquido de reacción se elevó hasta 60 °C, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio al líquido de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo (0,0370 g, 0,113 mmol, 39 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 35") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29-1,42 (2H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,33 (1H, tt, $J=11,1$, 3,5 Hz), 2,55-2,62 (1H, m), 2,92 (4H, s), 2,96-3,03 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,97-4,01 (1H, m), 4,56-4,59 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=0,7$ Hz). ESI-MS: m/z = 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 36) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo:

[Fórmula 89]

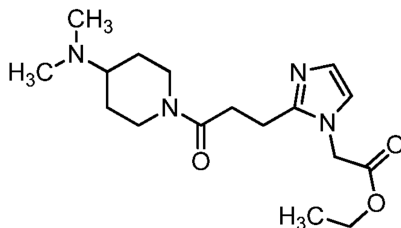


Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,140 ml, 0,279 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo (36,0 mg, 0,112 mmol) en éter dietílico (2,2 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La temperatura del líquido de reacción se elevó hasta temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo (34,7 mg, 0,0880 mmol, 78 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 36") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,54-1,77 (2H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 2,69-2,76 (1H, m), 2,87 (6H, s), 3,04 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,16-3,25 (3H, m), 3,52 (1H, tt, $J=12,1$, 3,7 Hz), 3,85 (3H, s), 4,08-4,11 (1H, m), 4,52-4,55 (1H, m), 5,22 (2H, s), 7,41-7,42 (2H, m). ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de metilo: m/z = 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 37) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 90]



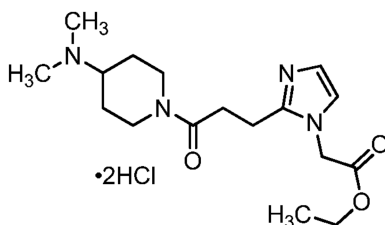
Se añadieron diisopropiletilamina (1,39 ml, 7,96 mmol), HBTU (2,41 g, 6,37 mmol) y 4-dimetilaminopiperidina (0,624 ml, 5,30 mmol) a una solución de 3-(1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (1,20 g, 5,30 mmol) en cloroformo (24,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,630 g, 1,87 mmol, 35 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 37") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-1,42 (5H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 2,24-2,36 (7H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,89-3,04 (5H, m), 3,95-4,04 (1H, m), 4,22 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 4,53-4,62 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,80-6,82 (1H, m), 6,96-6,97 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 337$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 38) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo:

[Fórmula 91]



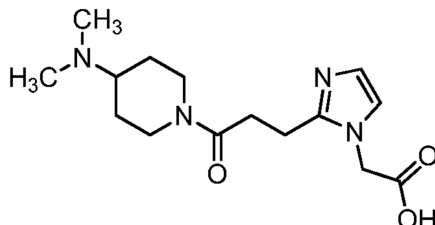
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,595 ml, 1,19 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,182 g, 0,541 mmol) en éter dietílico (10,8 ml) a 0°C , y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (40,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,182 g, 0,445 mmol, 82 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 38") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,27 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,50-1,73 (2H, m), 2,09-2,17 (2H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,84 (6H, s), 2,98-3,05 (5H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,28 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 4,47-4,53 (1H, m), 5,17 (2H, s), 7,37-7,39 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo: $m/z = 337$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 39) Síntesis de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético:

[Fórmula 92]



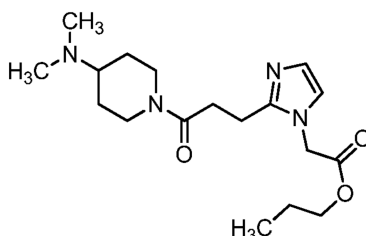
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 3,03 ml, 3,03 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (0,510 g, 1,52 mmol) en etanol (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción para 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 para obtener ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,430 g, 1,39 mmol, 92 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 39") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,40-1,67 (2H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,73-2,88 (8H, m), 2,95-3,12 (3H, m), 3,20-3,35 (1H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,54-4,64 (3H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 307$ (M-H^-).

(Ejemplo de referencia 40) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de propilo:

[Fórmula 93]



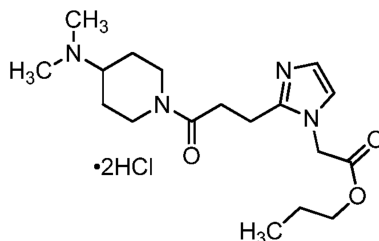
Se añadieron diisopropiletilamina (0,0710 ml, 0,405 mmol), HBTU (0,0920 g, 0,243 mmol) y propan-1-ol (0,0300 ml, 0,405 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0500 g, 0,162 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de propilo (0,0499 g, 0,142 mmol, 88 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 40") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,22-1,44 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,23-2,34 (7H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,88-3,02 (5H, m), 3,92-4,02 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,51-4,61 (1H, m), 6,72-6,76 (2H, m), 6,80-6,81 (1H, m), 6,94-6,95 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 351$ (M+H^+).

(Ejemplo de referencia 41) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de propilo:

[Fórmula 94]

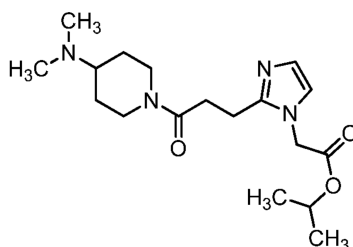


Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,157 ml, 0,314 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de propilo (0,0499 g, 0,142 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de propilo (0,0552 g, 0,130 mmol, 91 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 41") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 0,91 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,52-1,75 (4H, m), 2,08-2,24 (2H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,86 (6H, s), 2,99-3,06 (2H, m), 3,13-3,26 (3H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 4,02-4,12 (1H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 5,21 (2H, s), 7,39-7,43 (2H, m). ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de propilo: $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 42) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isopropilo:

[Fórmula 95]



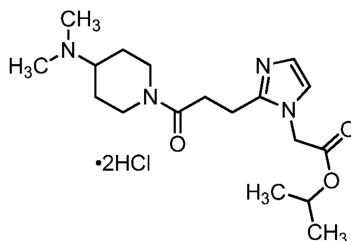
Se añadieron diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,811 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y propan-2-ol (0,0620 ml, 0,811 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isopropilo (0,0610 g, 0,174 mmol, 54 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 42") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-1,38 (8H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 2,24-2,38 (7H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,88-3,02 (5H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 4,69 (2H, s), 5,00-5,10 (1H, m), 6,78-6,82 (1H, m), 6,92-6,96 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 43) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isopropilo:

[Fórmula 96]



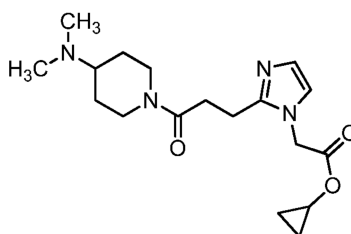
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,188 ml, 0,376 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isopropilo (0,0600 g, 0,171 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isopropilo (0,0359 g, 0,0928 mmol, 54 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 43") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,30 (6H, d, $J=6,4$ Hz), 1,52-1,76 (2H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,87 (6H, s), 2,98-3,05 (2H, m), 3,14-3,24 (3H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 4,04-4,14 (1H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 5,08-5,18 (3H, m), 7,36-7,42 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isopropilo: m/z = 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 44) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilo:

[Fórmula 97]



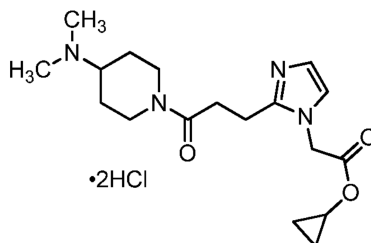
Se añadieron diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,811 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y ciclopropanol en bruto (0,0470 g, 0,811 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se volvió a extraer. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la fase acuosa obtenida para neutralización y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio al 10 % y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilo (0,0610 g, 0,175 mmol, 54 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 44") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,70-0,78 (4H, m), 1,25-1,45 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,25-2,38 (7H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,88-3,05 (5H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 4,54-4,62 (1H, m), 4,73 (2H, s), 6,80 (1H, sa), 6,96 (1H, sa).

ESI-MS: m/z = 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 45) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilo:

[Fórmula 98]



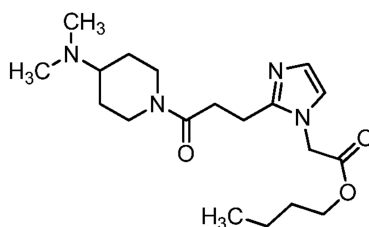
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,189 ml, 0,378 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilo (0,0610 g, 0,175 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilo (0,0540 g, 0,128 mmol, 73 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 45") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 0,78-0,85 (4H, m), 1,53-1,80 (2H, m), 2,10-2,24 (2H, m), 2,68-2,90 (7H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,13-3,27 (3H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 4,04-4,14 (1H, m), 4,22-4,28 (1H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 5,19 (2H, s), 7,38-7,45 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilo: m/z = 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 46) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de butilo:

[Fórmula 99]



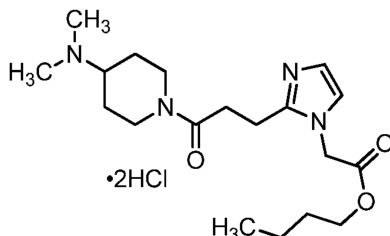
Se añadieron diisopropiletilamina (0,0710 ml, 0,405 mmol), HBTU (0,0920 g, 0,243 mmol) y butan-1-ol (0,0370 ml, 0,405 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0500 g, 0,162 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de butilo (0,0314 g, 0,0861 mmol, 53 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 46") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,27-1,42 (4H, m), 1,57-1,65 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,22-2,34 (7H, m), 2,53-2,62 (1H, m), 2,88-3,03 (5H, m), 3,93-4,02 (1H, m), 4,15 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 4,52-4,60 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,76-6,80 (1H, m), 6,95-6,96 (1H, m).

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

(Ejemplo de referencia 47) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de butilo:

[Fórmula 100]



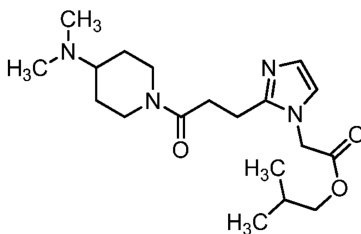
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,182 ml, 0,364 mmol) a una solución de butil 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de butilo (0,0600 g, 0,165 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, y se lavó con éter dietílico (8,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de butilo (0,0554 g, 0,127 mmol, 77 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 47") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 0,89 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,52-1,75 (4H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,86 (6H, s), 2,96-3,04 (2H, m), 3,11-3,22 (3H, m), 3,45-3,56 (1H, m), 4,34-4,43 (1H, m), 4,26 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,49-4,58 (1H, m), 5,15 (2H, s), 7,26-7,38 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de butilo: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 48) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isobutilo:

[Fórmula 101]



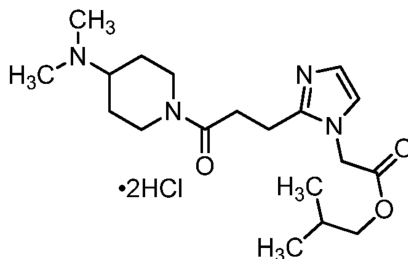
Se añadieron diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,811 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y 2-metilpropan-1-ol (0,0760 ml, 0,811 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isobutilo (0,101 g, 0,277 mmol, 86 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 48") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,85-0,89 (6H, m), 1,20-1,36 (2H, m), 1,74-1,95 (3H, m), 2,22-2,34 (7H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 2,86-3,00 (5H, m), 3,88-3,98 (3H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 4,73 (2H, s), 6,76-6,80 (1H, m), 6,90-6,94 (1H, m).

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

(Ejemplo de referencia 49) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isobutilo:

[Fórmula 102]



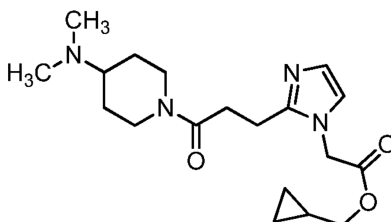
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,302 ml, 0,604 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isobutilo (0,100 g, 0,274 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isobutilo (0,0709 g, 0,177 mmol, 65 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 49") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 0,88-0,94 (6H, m), 1,52-1,77 (2H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,12-2,22 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,86 (6H, s), 2,98-3,05 (2H, m), 3,12-3,28 (3H, m), 3,46-3,56 (1H, m), 4,32-4,42 (3H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 5,23 (2H, s), 7,40-7,44 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de isobutilo: m/z = 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 50) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilmetilo:

[Fórmula 103]

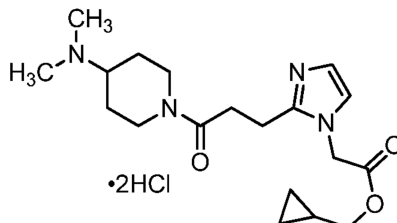


Se añadieron diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,811 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y ciclopropilmetanol (0,0580 g, 0,811 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilmetilo (0,0720 g, 0,199 mmol, 61 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 50") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,23-0,29 (2H, m), 0,53-0,60 (2H, m), 1,05-1,16 (1H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 2,20-2,34 (7H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,87-3,02 (5H, m), 3,93-4,00 (3H, m), 4,52-4,60 (1H, m), 4,75 (2H, s), 6,78-6,82 (1H, m), 6,92-6,96 (1H, m). ESI-MS: m/z = 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 51) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilmetilo:

[Fórmula 104]



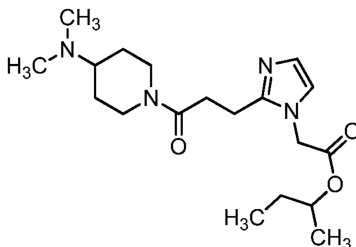
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,218 ml, 0,436 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilmetilo (0,0720 g, 0,199 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilmetilo (0,0652 g, 0,180 mmol, 90 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 51") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 0,30-0,35 (2H, m), 0,58-0,65 (2H, m), 1,15-1,25 (1H, m), 1,52-1,75 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,67-2,76 (1H, m), 2,86 (6H, s), 2,99-3,06 (2H, m), 3,13-3,25 (3H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 4,05-4,12 (3H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 5,20 (2H, s), 7,39-7,41 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de ciclopropilmetilo: m/z = 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 52) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de sec-butilo:

[Fórmula 105]

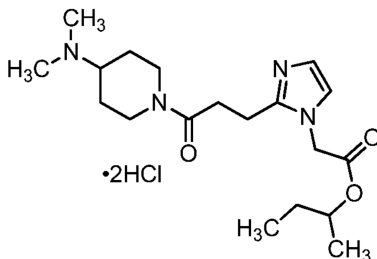


Se añadieron diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,811 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y butan-2-ol (0,0740 ml, 0,811 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de sec-butilo (0,0700 g, 0,192 mmol, 59 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 52") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,20-1,40 (5H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,23-2,35 (7H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,54-4,60 (1H, m), 4,72 (2H, s), 4,85-4,95 (1H, m), 6,81 (1H, sa), 6,96 (1H, sa). ESI-MS: m/z = 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 53) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de sec-butilo:

[Fórmula 106]

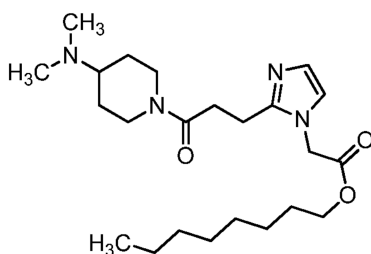


Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,211 ml, 0,423 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de sec-butilo (0,0700 g, 0,192 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, y se lavó con éter dietílico (4,0 ml), y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de sec-butilo (0,0582 g, 0,133 mmol, 69 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 53") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,27 (3H, d, $J=6,0$ Hz), 1,50-1,76 (4H, m), 2,66-2,75 (2H, m), 2,80-2,90 (7H, m), 2,98-3,05 (2H, m), 3,13-3,25 (3H, m), 3,45-3,57 (1H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 4,93-5,00 (1H, m), 5,19 (2H, s), 7,37-7,42 (2H, m). ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de sec-butilo: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 54) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de octilo:

[Fórmula 107]

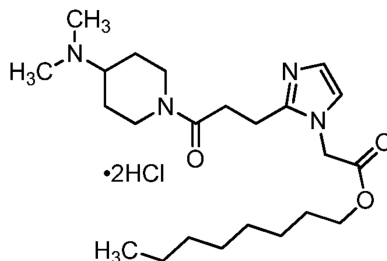


Se añadieron diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,649 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y octan-1-ol (0,103 ml, 0,649 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de octilo (0,0602 g, 0,143 mmol, 44 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 54") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,85-0,93 (3H, m), 1,23-1,43 (12H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 2,25-2,40 (7H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,12-4,17 (2H, m), 4,53-4,65 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,80-6,83 (1H, m), 6,94-6,98 (1H, m). ESI-MS: $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 55) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de octilo:

[Fórmula 108]



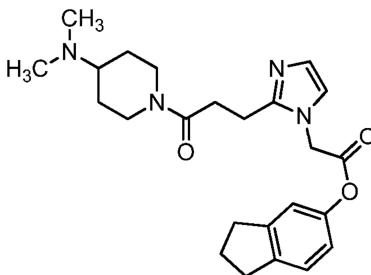
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,105 ml, 0,209 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de octilo (0,0400 g, 0,0950 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (8,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de octilo (0,0109 g, 0,0221 mmol, 23 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 55") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 0,84-0,89 (3H, m), 1,14-1,37 (10H, m), 1,54-1,76 (4H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,65-2,77 (1H, m), 2,87 (6H, s), 3,00-3,05 (2H, m), 3,13-3,28 (3H, m), 3,46-3,58 (1H, m), 4,03-4,11 (1H, m), 4,26 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,49-4,57 (1H, m), 5,21 (2H, s), 7,40-7,44 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de octilo: $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 56) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo:

[Fórmula 109]



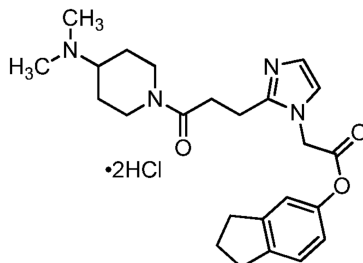
Se añadieron diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,649 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y 2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (0,0870 g, 0,649 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se volvió a extraer. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la fase acuosa obtenida para neutralización y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo (0,0644 g, 0,152 mmol, 47 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 56") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,19-1,42 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 2,24-2,40 (7H, m), 2,50-2,64 (1H, m), 2,83-3,03 (9H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,53-4,62 (1H, m), 4,98-5,03 (2H, m), 6,82-7,02 (4H, m), 7,18 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 425$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 57) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo:

[Fórmula 110]



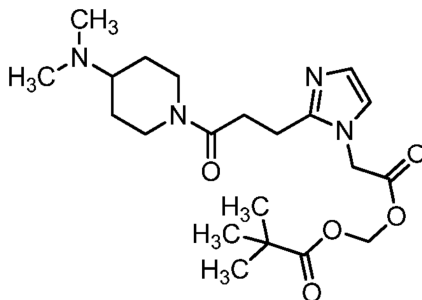
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,130 ml, 0,259 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo (0,0500 g, 0,118 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (8,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo (0,0475 g, 0,0955 mmol, 81 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 57") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,30-1,62 (2H, m), 1,94-2,16 (4H, m), 2,58-2,78 (7H, m), 2,87-3,15 (7H, m), 3,25-3,50 (3H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,97-7,02 (1H, m), 7,11-7,14 (1H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,43-7,51 (2H, m).

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo: $m/z = 425 (\text{M}+\text{H})^+$.

(Ejemplo de referencia 58) Síntesis de pivalato de (2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetoxi)metilo:

[Fórmula 111]



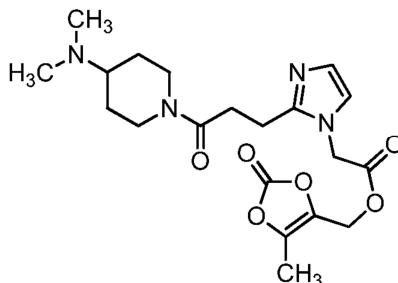
Se añadieron carbonato de potasio (0,0760 g, 0,553 mmol), pivalato de clorometilo (0,0400 ml, 0,276 mmol) y yoduro de sodio (0,0414 g, 0,276 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,0980 g, 0,276 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo al líquido de reacción, y el precipitado se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y el precipitado se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo, y el precipitado se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener pivalato de (2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetoxi)metilo (0,0300 g, 0,0710 mmol, 26 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 58") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,19-1,45 (11H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,22-2,40 (7H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 2,88-3,02 (5H, m), 3,92-4,02 (1H, m), 4,52-4,62 (1H, m), 4,84 (2H, s), 5,81 (2H, s), 6,81 (1H, sa), 6,97 (1H, sa).

ESI-MS: $m/z = 423 (\text{M}+\text{H})^+$.

(Ejemplo de referencia 59) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo:

[Fórmula 112]

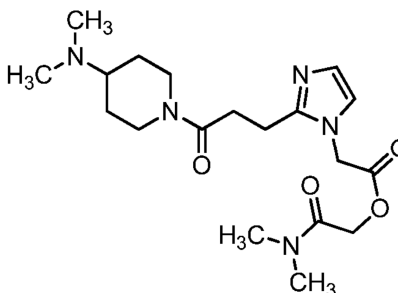


Se añadieron diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,649 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol), y 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona en bruto (0,0840 g, 0,649 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se volvió a extraer. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la fase acuosa obtenida para neutralización y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (0,0501 g, 0,119 mmol, 37 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 59") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,16-1,44 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,20-2,42 (7H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,86-3,04 (5H, m), 3,92-4,04 (1H, m), 4,50-4,62 (1H, m), 4,84 (2H, s), 4,92 (2H, s), 6,78-6,83 (1H, m), 6,95-6,98 (1H, m).
ESI-MS: m/z = 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 60) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo:

[Fórmula 113]



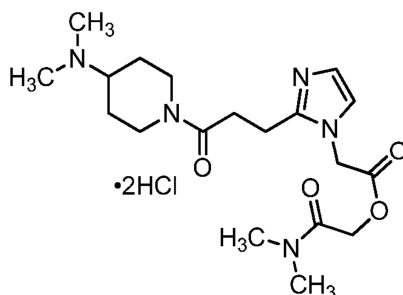
Se añadieron diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,811 mmol), HBTU (0,184 g, 0,486 mmol) y 2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida en bruto (0,0500 g, 0,486 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción y, a continuación, el líquido de reacción se volvió a extraer. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la fase acuosa obtenida para neutralización y, a continuación, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo (0,100 g, 0,254 mmol, 78 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 60") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24-1,44 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,25-2,40 (7H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,78-3,05 (12H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,79 (2H, m), 4,90-4,94 (2H, m), 6,86-6,88 (1H, m), 6,94-6,96 (1H, m) ESI-MS: m/z = 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 61) Síntesis de clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo:

5

[Fórmula 114]



10

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,188 ml, 0,376 mmol) a una solución de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo (0,100 g, 0,254 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo (0,0455 g, 0,0976 mmol, 38 %) (denominado lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 61") como un sólido blanco.

15

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,54-1,78 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 2,85-3,05 (14H, m), 3,13-3,28 (3H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,36 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m).

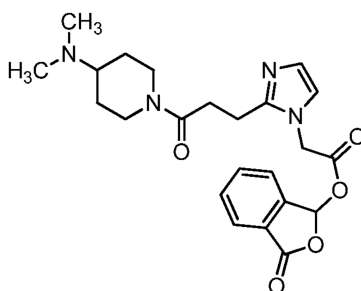
20

ESI-MS: como 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo: $m/z = 394 (\text{M}+\text{H})^+$.

(Ejemplo de referencia 62) Síntesis de 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 3-oxo-2,3-dihidroisobenzofuran-2-ilo:

25

[Fórmula 115]



30

Se añadieron carbonato de potasio (0,0900 g, 0,649 mmol), 3-bromoftalida (0,0691 g, 0,324 mmol) y yoduro de sodio (0,0486 g, 0,324 mmol) a una solución de ácido 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acético (0,100 g, 0,324 mmol) en DMF (3,2 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. Se añadió acetato de etilo al líquido de reacción, y el precipitado se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y el precipitado se filtró y se recogió para obtener 2-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)acetato de 3-oxo-2,3-dihidroisobenzofuran-2-ilo (0,0320 g, 0,0726 mmol, 22 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 62") como un sólido marrón.

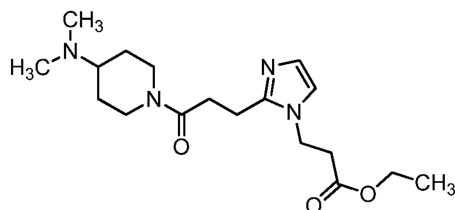
35

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,10-1,38 (2H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,22-2,36 (1H, m), 2,45-2,81 (5H, m), 2,90-3,03 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,30-4,40 (1H, m), 6,62 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,36 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,71 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 10,64 (1H, s).

40

(Ejemplo de referencia 63) Síntesis de 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo:

[Fórmula 116]



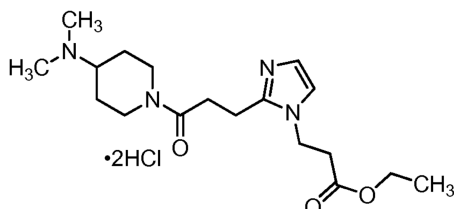
Se añadieron diisopropiletilamina (0,651 ml, 3,73 mmol), HBTU (0,883 g, 2,33 mmol) y 4-dimetilaminopiperidina (0,208 ml, 1,77 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,330 g, 0,931 mmol) en cloroformo (10,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,172 g, 0,491 mmol, 53 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 63") como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21-1,45 (5H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,25-2,38 (7H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,74 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,90-3,05 (5H, m), 3,98-4,18 (3H, m), 4,24 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,56-4,65 (1H, m), 6,84-6,86 (1H, m), 6,90-6,92 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 64) Síntesis de clorhidrato de 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo:

[Fórmula 117]



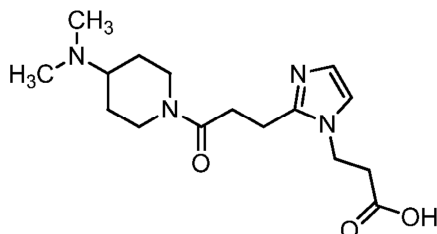
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 N, 0,214 ml, 0,428 mmol) a una solución de 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,0500 g, 0,143 mmol) en éter dietílico (1,0 ml) a 0°C , y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con éter dietílico (4,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,0541 g, 0,128 mmol, 89 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 64") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,19-1,25 (3H, m), 1,53-1,80 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,87 (6H, s), 3,00-3,10 (4H, m), 3,15-3,34 (3H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 4,07-4,20 (3H, m), 4,45-4,58 (3H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,42-7,45 (1H, m).

ESI-MS: como 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo: $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 65) Síntesis de ácido 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico:

[Fórmula 118]

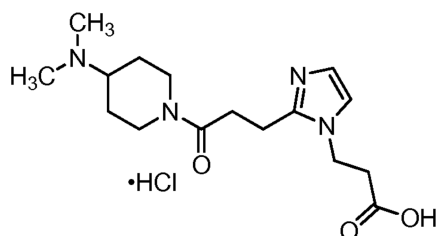


Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,377 ml, 0,377 mmol) a una solución de 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,120 g, 0,342 mmol) en etanol (3,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió ácido clorhídrico (1,0 N) al líquido de reacción para 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 para obtener ácido 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico (0,105 g, 0,326 mmol, 95 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 65") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,34-1,47 (1H, m), 1,54-1,69 (1H, m), 1,95-2,08 (2H, m), 2,60-2,68 (8H, m), 2,75-3,05 (7H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 4,21 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,42-4,51 (1H, m), 7,13 (1H, sa), 7,33 (1H, sa).
ESI-MS: $m/z = 323$ ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 66) Síntesis de clorhidrato de ácido 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico:

[Fórmula 119]

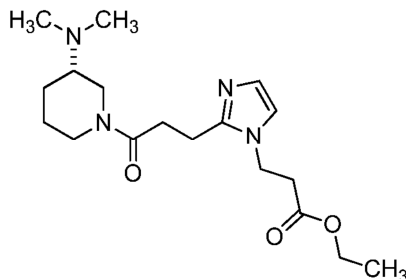


Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 1,02 ml, 1,02 mmol) a una solución de ácido 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico (0,105 g, 0,326 mmol) en agua (1,0 ml) a 0 °C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y el sólido blanco precipitado se filtró y se recogió para obtener clorhidrato de ácido 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico (0,0418 g, 0,116 mmol, 36 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 66") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,53-1,80 (2H, m), 2,12-2,24 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,87 (6H, s), 2,98-3,34 (7H, m), 3,45-3,58 (1H, m), 4,07-4,17 (1H, m), 4,43-4,58 (3H, m), 7,34 (1H, sa), 7,43 (1H, sa).
ESI-MS: como ácido 3-(2-(3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico: $m/z = 323$ ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 67) Síntesis de 3-(2-(3-((S)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo:

[Fórmula 120]



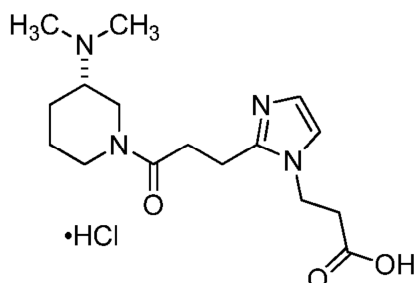
Se añadieron diisopropiletilamina (0,0810 g, 0,620 mmol), HBTU (0,189 g, 0,500 mmol) y (S)-3-dimetilaminopiperidina (0,0530 g, 0,420 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,100 g, 0,420 mmol) en diclorometano (10,0 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo y cloroformo/metanol) para obtener 3-(2-(3-((S)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,120 g, 0,340 mmol, 82 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 67") como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,36-1,50 (2H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,07-2,23 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,43-2,60 (1H, m), 2,73-2,78 (2H, m), 2,81-3,03 (5H, m), 3,83-4,06 (1H, m), 4,14 (2H, c, $J=7,2$ Hz), 4,22-4,28 (2H, m), 4,47-4,68 (1H, m), 6,84-6,88 (1H, m), 6,91 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 68) Síntesis de clorhidrato de ácido 3-(2-(3-((S)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico:

[Fórmula 121]



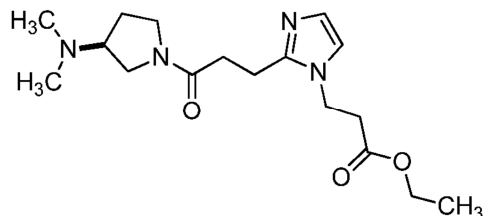
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,351 ml, 0,351 mmol) a una solución de 3-(2-(3-((S)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,062 g, 0,175 mmol) en agua (5,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se le añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,526 ml, 0,526 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se concentró y se desecó. El sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. Nuevamente, el sólido obtenido se lavó con etanol y se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró y se desecó. El residuo se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido 3-(2-(3-((S)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico (0,0430 g, 0,120 mmol, 68 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 68") como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,02-1,87 (3H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,55-2,95 (7H, m), 3,05-3,30 (7H, m), 3,47-3,62 (1H, m), 3,95-4,20 (1H, m), 4,99 (2H, s), 7,26 (2H, s).

ESI-MS: como ácido 3-(2-(3-((S)-3-dimetilaminopiperidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico: 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 69) Síntesis de (S)-3-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo:

[Fórmula 122]

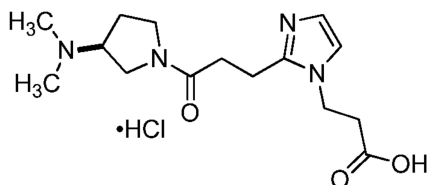


Se añadieron diisopropiletilamina (0,0870 ml, 0,499 mmol), HBTU (0,152 g, 0,400 mmol) y (S)-3-(dimetilamino)pirrolidina (0,0420 ml, 0,333 mmol) una solución de ácido 3-(1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-imidazol-2-il)propanoico en bruto (0,0800 g, 0,333 mmol) en diclorometano (1,6 ml) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice NH, cloroformo/metanol) para obtener (S)-3-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,103 g, 0,306 mmol, 92 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 69") como un aceite marrón rojizo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,23-1,27 (3H, m), 1,67-1,91 (1H, m), 2,06-2,26 (7H, m), 2,58-3,36 (9H, m), 3,43-3,83 (2H, m), 4,12-4,28 (4H, m), 6,85-6,93 (2H, m).
ESI-MS: $m/z = 337$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de referencia 70) Síntesis de clorhidrato de ácido (S)-3-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoico:

[Fórmula 123]



Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,446 ml, 0,446 mmol) a (S)-3-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propanoato de etilo (0,100 g, 0,297 mmol) a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,446 ml, 0,446 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con etanol (5,0 ml). La mezcla resultante se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con etanol (5,0 ml) nuevamente. La mezcla resultante se filtró y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 N, 0,358 ml, 0,358 mmol) al residuo obtenido a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (S)-2-(2-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-1H-imidazol-1-il)propano (0,0900 g, 0,259 mmol, 87 %) (denominado en lo sucesivo "compuesto del ejemplo de referencia 70") como un sólido marrón.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 1,95-2,21 (1H, m), 2,35-2,49 (1H, m), 2,64-2,94 (10H, m), 3,15-3,19 (2H, m), 3,29-4,08 (5H, m), 4,30-4,33 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,31 (1H, s).

(Ejemplo 71) Efecto sobre el 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 un profármaco del mismo 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 de los ejemplos de referencia 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 15, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 o 70. Como profármaco del derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se utilizó para la evaluación el compuesto del ejemplo de referencia 38. El compuesto del ejemplo de referencia 38 es un clorhidrato de un profármaco obtenido esterificando el grupo carboxilo

del compuesto del ejemplo de referencia 39 con un grupo etilo.

1. Procedimiento experimental

- 5 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, págs. 215-222, 1998).

Se anestesiaron ratones Slc: ICR (5 semanas de edad, machos; de Japan SLC, Inc.) o ratones CrI: CD1 (ICR) (5
10 semanas de edad, machos; de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) con pentobarbital de sodio (70 mg/kg, administración intraperitoneal). El nervio ciático en la región femoral de la pata trasera derecha de cada ratón se expuso y se ligó triplemente de manera firme con sutura de seda de 8-0 (de NATSUME SEISAKUSHO CO., LTD.) bajo un microscopio estereoscópico, de modo que solo la mitad del grosor del nervio quedó atrapado en la ligadura. Un grupo de ratones tratados de este modo se designó como un grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Un grupo de ratones cuyo nervio ciático fue expuesto y no ligado se designó como un grupo de cirugía simulada.

15 La evaluación del dolor neuropático (en lo sucesivo denominada ensayo de von Frey) se realizó de la siguiente manera. Los ratones se acondicionaron durante, como mínimo, dos horas en una jaula acrílica para la medición (de NATSUME SEISAKUSHO CO. LTD.) colocada en una red de alambre. Posteriormente, utilizando un filamento (de North Coast Medical o neuroscience) que ejercía una presión de 0,16 g, los ratones se sometieron a un estímulo táctil mecánico aplicando el filamento a la superficie plantar de la pata trasera derecha 3 veces, cada vez durante 3 segundos, con un intervalo de 3 segundos. La respuesta de retirada observada durante cada estímulo táctil mecánico se puntuó (0, sin respuesta; 1, mostró una respuesta de retirada lenta y/o leve en respuesta a la estimulación; 2, mostró una respuesta de retirada rápida sin estremecimiento (sacudiendo las patas rápida y continuamente) ni lamidos (lamiéndose las patas) en respuesta a la estimulación; 3, mostró una respuesta de retirada rápida con estremecimiento y/o lamidos), y se utilizó la suma de las puntuaciones obtenidas en los ensayos por triplicado (en lo sucesivo, la puntuación total) como índice de dolor .

(1) Administración oral

30 El 7º día después de la cirugía de ligadura del nervio ciático, se disolvió en agua destilada el compuesto del ejemplo de referencia 8 (el compuesto del ejemplo de referencia 8: 10 mg/kg) o pregabalina (10 mg/kg; Bosche Scientific) que sirve como control positivo y, a continuación, se administró por vía oral a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Un grupo en el que el compuesto del ejemplo de referencia 8 se administró a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 8". Un grupo en el que se administró pregabalina a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina". Un grupo en el que se administró agua destilada por vía oral a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada". Un grupo en el que se administró agua destilada por vía oral a los ratones del grupo de cirugía simulada se designó como un grupo de "cirugía simulada + agua destilada".

45 El 8º día después de la cirugía de ligadura del nervio ciático, se disolvió el compuesto del ejemplo de referencia 38 (el compuesto del ejemplo de referencia 38: 0,1 a 10 mg/kg) o pregabalina (10 mg/kg; de KEMPROTEC) que sirvió como control positivo en agua destilada y, a continuación, se administró por vía oral a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Un grupo en el que el compuesto del ejemplo de referencia 38 se administró a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 38". Un grupo en el que se administró pregabalina a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina". Un grupo en el que se administró agua destilada por vía oral a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada". Un grupo en el que se administró agua destilada por vía oral a los ratones del grupo de cirugía simulada se designó como un grupo de "cirugía simulada + agua destilada".

55 El ensayo de von Frey se llevó a cabo antes de la administración oral de un compuesto de ensayo (valor previo), una hora, dos horas y 3 horas después de la administración oral de un compuesto de ensayo.

(2) Administración intravenosa

60 El 7º día después de la cirugía de ligadura del nervio ciático, se disolvió en solución salina fisiológica un compuesto de los ejemplos de referencia 2, 4, 13, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 o 70 (cada uno de los compuestos de los ejemplos de referencia 2 y 4: 0,1 a 10 mg/kg, el compuesto del ejemplo de referencia 13: 0,01 a 1 mg/kg, cada uno de los compuestos de los ejemplos de referencia 18 y 22: 0,1 y 1 mg/kg, cada uno de los compuestos de los ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 y 70: 0,1 mg/kg) o pregabalina que sirve como control positivo (1 mg/kg; de Bosche Scientific o 3 mg/kg; de KEMPROTEC) y, a continuación, se administró a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático a través de la vena de la cola. Un grupo en el que el compuesto de los ejemplos de referencia 2, 4, 13, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33,

66, 68 o 70 se administró a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático, se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 2", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 4", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 13", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 18", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 22", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo 25", un grupo "parcial ligadura del nervio ciático + compuesto del grupo del ejemplo 27", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo 29", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 31", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 33", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 66", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 68", o un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 70", respectivamente. Un grupo en el que se administró pregabalina a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina". Un grupo en el que se administró solución salina fisiológica por vía intravenosa a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica". Un grupo en el que se administró solución salina fisiológica por vía intravenosa a los ratones del grupo de cirugía simulada se designó como un grupo de "cirugía simulada + solución salina fisiológica".

El ensayo de von Frey para el compuesto de los ejemplos de referencia 2 o 4 se realizó antes de la administración intravenosa de un compuesto de ensayo (valor previo), 30 minutos y 60 minutos después de la administración intravenosa de un compuesto de ensayo. El ensayo de von Frey para el compuesto de los ejemplos de referencia 13, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 o 70, se llevó a cabo antes de la administración intravenosa de un compuesto de ensayo (valor previo), 30 minutos y 2 horas después de la administración intravenosa de un compuesto de ensayo.

(3) Administración intraventricular

El 7º día después de la cirugía de ligadura del nervio ciático, se disolvió el compuesto de los ejemplos de referencia 2, 4, 6, 10, 12, 13 o 15 (10 µg/sitio) en solución salina fisiológica y, a continuación, se administró por vía intraventricular a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Un grupo en el que el compuesto de los ejemplos de referencia 2, 4, 6, 10, 12, 13 o 15 se administró a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 2", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 4", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 6", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 10", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 12", un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 13" o un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 15", respectivamente. Un grupo en el que se administró solución salina fisiológica por vía intraventricular a los ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático se designó como un grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica". Un grupo en el que se administró solución salina fisiológica por vía intraventricular a los ratones del grupo de cirugía simulada se designó como un grupo de "cirugía simulada + solución salina fisiológica".

El ensayo de von Frey se llevó a cabo antes de la administración intraventricular de un compuesto de ensayo (valor previo), 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos después de la administración intraventricular de un compuesto de ensayo.

2. Resultados

(1) Administración oral

Los resultados se muestran en la figura 1 y la figura 11. En las figuras, el eje vertical representa la puntuación total (valor medio $\pm$ error estándar; $n = 5$ en la figura 1, $n = 4$ a 5 en la figura 11) en el ensayo de von Frey. El valor numérico más elevado indica que el dolor es más fuerte. El eje horizontal representa el tiempo (h) después de la administración de un compuesto de ensayo. La eficacia se evaluó estadísticamente mediante una prueba t para datos independientes de dos muestras o una prueba de Welch (figura 1) o una prueba t para datos independientes de muestras múltiples (corregida por Dunnett) (figura 11) utilizando el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" ("ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" en la figura) de cada tiempo de medición como control. En las figuras, la marca "*" indica que el valor es estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en comparación con el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada".

Según los resultados del ensayo de von Frey, la administración oral del compuesto de los ejemplos de referencia 8 o 38 ("ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 8" o "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 38" en las figuras) mostró una acción analgésica estadísticamente significativa similar al control positivo, pregabalina ("ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina" en las figuras).

(2) Administración intravenosa

Los resultados se muestran en la figura 2, figura 3 y figuras 12 a 22. En las figuras, el eje vertical representa la puntuación total (valor medio $\pm$ error estándar; $n = 5$ a 6 en la figura 2 y figura 3, $n = 4$ a 7 en las figuras 12 a 22) en el ensayo de von Frey. El valor numérico más elevado indica que el dolor es más fuerte. El eje horizontal representa el tiempo (min o h) después de la administración de un compuesto de ensayo. La eficacia en el grupo que recibió pregabalina ("ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina" en la figura) se evaluó estadísticamente mediante una prueba t para datos independientes de dos muestras o prueba de Welch utilizando el grupo "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" ("ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" en la figura) de cada tiempo de medición como control. La prueba de Williams o prueba de Shirley-Williams evaluó estadísticamente la eficacia en el grupo que recibió el compuesto de los ejemplos de referencia 2 o 4 ("ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 2" o "ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 4" en las figuras) utilizando el grupo "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" ("ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" en las figuras) de cada tiempo de medición como control. El grupo que recibió el compuesto de los ejemplos de referencia 13, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 o 70 ("ligadura parcial del nervio ciático + compuesto de los ejemplos de referencia 13, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 o 70" en las figuras) se evaluó estadísticamente mediante la prueba de Shirley-Williams o la prueba de Welch utilizando el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" ("ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" en las figuras) de cada tiempo de medición como control. En las figuras, la marca "*" indica que el valor es estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en comparación con el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" (prueba t para datos independientes de dos grupos o prueba de Welch). En las figuras, la marca "#" indica que el valor es estadísticamente significativo en comparación con el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" (prueba de Williams o prueba de Shirley-Williams ($p < 0,025$) o prueba de Welch ($p < 0,05$)).

Según el ensayo de von Frey, la administración intravenosa del compuesto de los ejemplos de referencia 2, 4, 13, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 o 70 ("ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 2, 4, 13, 18, 22, ejemplos 25, 27, 29, ejemplos de referencia 31, 33, 66, 68 o 70" en las figuras) mostró una acción analgésica estadísticamente significativa similar al control positivo, pregabalina ("ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina" en la figura).

(3) Administración intraventricular

Los resultados se muestran en las figuras 4 a 10. En las figuras, el eje vertical representa la puntuación total (valor medio $\pm$ error estándar; $n = 4$ a 5 en las figuras 4 a 10) en el ensayo de von Frey. El valor numérico más elevado indica que el dolor es más fuerte. El eje horizontal representa el tiempo (min) después de la administración de un compuesto de ensayo. La eficacia se evaluó estadísticamente mediante una prueba t para datos independientes de dos muestras o una prueba de Welch utilizando el grupo "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" ("ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica" en las figuras) de cada tiempo de medición como control. En las figuras, la marca "*" indica que el valor es estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en comparación con el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + solución salina fisiológica".

Según los resultados de la prueba de von Frey, la administración oral del compuesto de los ejemplos de referencia 2, 4, 6, 10, 12, 13 o 15 ("ligadura parcial del nervio ciático + compuesto del ejemplo de referencia 2, 4, 6, 10, 12, 13 o 15" en las figuras) mostró una acción analgésica estadísticamente significativa.

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

(Ejemplo de referencia 72) Efecto sobre el modelo de síndrome de la fibromialgia en ratas:

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

Como el derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se utilizó el compuesto del ejemplo de referencia 13 para la evaluación. Como profármaco de un derivado de amina cíclica (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se utilizó el compuesto del ejemplo de referencia 38 para la evaluación. El compuesto del ejemplo de referencia 38 es un clorhidrato de un profármaco obtenido esterificando el grupo carboxilo del compuesto del ejemplo de referencia 39 con un grupo etilo.

1. Procedimiento experimental

Para preparar una rata modelo de síndrome de la fibromialgia (Sluka et al., Journal of Pharmacology and

Experimental Therapeutics, vol. 302, págs. 1146-50, 2002; Nagakura et al., Pain, vol. 146, págs. 26-33, 2009; Sluka et al., Pain, vol. 146, págs. 3-4, 2009), que de manera general se utiliza ampliamente en la investigación básica para el síndrome de la fibromialgia, se inyectó solución salina ácida (100 µl) ajustada a pH 4,0 por vía intramuscular en el músculo gastrocnemio de la pata trasera derecha de la rata Crl: CD(SD) (6 a 7 semanas de edad, macho; de CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) bajo anestesia de inhalación continua con isoflurano, dos veces (una vez cada día del 1º día y 6º día, en el que el 1º día fue la fecha en que se administró inicialmente la solución salina ácida). Las ratas preparadas de este modo se criaron en una sala 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 alimentos y agua. De la misma manera, se criaron ratas a las que se les inyectó solución salina fisiológica en lugar de solución salina ácida por vía intramuscular. Las ratas criadas de este modo y no afectadas por el síndrome de la fibromialgia (grupo de "solución salina fisiológica-vehículo" en la figura 23 y la figura 24) se utilizaron también en el experimento.

El 7º día después de la administración inicial de la solución salina ácida, se midió la alodinia en cada rata. Las ratas, que exhibieron un umbral de respuesta del 50 % (valor promedio de la pata trasera derecha y la pata trasera izquierda) de 2 g o más a 6 g o menos, se seleccionaron como ratas modelo con síndrome de la fibromialgia en el inicio del síndrome de la fibromialgia y se sometieron al siguiente experimento de administración. Téngase en cuenta que la medición de la alodinia se realizó mediante la utilización de un filamento de von Frey (de North Coast Medical) según el procedimiento descrito en una bibliografía conocida (Chaplan et al., Journal of Neuroscience Methods, vol.53, págs. 55-63, 1994).

Las ratas modelo de síndrome de la fibromialgia obtenidas de este modo se dividieron en grupos de modo que el umbral de respuesta del 50 % (valor promedio de la pata trasera derecha y la pata trasera izquierda) de los grupos individuales fue igual, y se administró un compuesto de ensayo a las ratas modelo con síndrome de la fibromialgia el 7º día después de la administración inicial de solución salina ácida.

El compuesto del ejemplo de referencia 13 (3 y 10 mg/kg) se disolvió en solución salina fisiológica y, a continuación, se administró (administración intravenosa) a ratas modelo con síndrome de la fibromialgia a través de la vena de la cola ("solución salina ácida-compuesto del ejemplo de referencia 13" en la figura 23). La pregabalina, que sirve como control positivo (10 mg/kg; de KEMPROTEC), se disolvió en solución salina fisiológica y, a continuación, se administró por vía intravenosa ("solución salina ácida-pregabalina" en la figura 23). Como control, se administró solución salina fisiológica por vía intravenosa a ratas modelo con síndrome de la fibromialgia ("solución salina ácida-vehículo" en la figura 23). Además, la solución salina fisiológica se administró por vía intravenosa a ratas no afectadas por el síndrome de la fibromialgia ("solución salina fisiológica-vehículo" en la figura 23). En treinta minutos después de la administración intravenosa, se midió la alodinia en ratas individuales para evaluar una acción analgésica.

El compuesto del ejemplo de referencia 38 (10 mg/kg) se disolvió en agua destilada y, a continuación, se administró por vía oral a ratas modelo con síndrome de la fibromialgia ("solución salina ácida-compuesto del ejemplo de referencia 38" en la figura 24). 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 24). Como control, se administró agua destilada por vía oral a ratas modelo con síndrome de la fibromialgia ("solución salina ácida-vehículo" en la figura 24). Además, se administró agua destilada por vía oral a ratas no afectadas por el síndrome de la fibromialgia ("solución salina fisiológica-vehículo" en la figura 24). En una hora y tres horas después de la administración oral, se midió la alodinia en ratas individuales para evaluar una acción analgésica. En este momento, el valor umbral de respuesta del 50 % en la medición de alodinia antes de la administración oral del compuesto de ensayo el 7º día después de la administración inicial de solución salina ácida se definió como el valor previo.

2. Resultados

Los resultados se muestran en la figura 23 y la figura 24. En las figuras, el eje vertical representa el umbral de respuesta del 50 % (valor promedio de la pata trasera derecha y la pata trasera izquierda) (g) (valor promedio ± error estándar, n = 5 a 6). El valor numérico más elevado indica que la alodinia mejora en las ratas modelo con síndrome de la fibromialgia.

La figura 23 muestra los resultados de 30 minutos después de la administración intravenosa del compuesto del ejemplo de referencia 13. En la figura, la marca "\$" indica que el valor es estadísticamente significativo (\$: p < 0,05) como resultado de prueba t para datos independientes de dos muestras utilizando el grupo "solución salina fisiológica-vehículo" ("solución salina fisiológica-vehículo" en la figura) como control. En la figura, la marca "#" indica que el valor es estadísticamente significativo (#: p < 0,025) como los resultados de la prueba de Shirley-Williams utilizando el grupo "solución salina ácida-vehículo" ("solución salina ácida-vehículo" en la figura) como control. En la figura, la marca "*" indica que el valor es estadísticamente significativo (*: p < 0,05) como resultado de la prueba de Welch utilizando el grupo "solución salina ácida-vehículo" ("solución salina ácida-vehículo" en la figura) como control.

La figura 24 muestra los resultados de la administración oral del compuesto del ejemplo de referencia 38. En la figura, el eje horizontal representa el tiempo antes de la administración oral del compuesto del ejemplo de referencia

38 (valor previo) y el tiempo (h) desde la administración oral. En la figura, la marca "*" indica que el valor es estadísticamente significativo (*: $p < 0,05$) como resultado de la prueba t para datos independientes multigrupo (corregida por Dunnett) utilizando el grupo "solución salina ácida-vehículo" ("solución salina ácida-vehículo" en la figura) de cada tiempo de medición como control.

En el grupo al que se administró el compuesto del ejemplo de referencia 13 por vía intravenosa ("solución salina ácida-compuesto del ejemplo de referencia 13" en la figura 23), y el grupo al que se administró el compuesto del ejemplo de referencia 38 por vía oral ("solución salina ácida-compuesto del ejemplo de referencia 38" en la figura 24), la alodinia observada en las ratas modelo con síndrome de la fibromialgia mejoró de manera estadísticamente significativa en comparación con el grupo "solución salina ácida-vehículo", de manera similar a un control positivo, es decir, el grupo al que se administró pregabalina por vía intravenosa u oral ("solución salina ácida-pregabalina" en la figura 23 y la figura 24).

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

(Ejemplo de referencia 73) Farmacocinética de profármaco de derivado de amina cíclica (I) o sal farmacológicamente aceptable del mismo en ratas:

Una sal farmacológicamente aceptable de un profármaco obtenido esterificando el grupo carboxilo de un derivado de amina cíclica (I), es decir, el compuesto del ejemplo de referencia 38, se administró por vía oral a ratas y el plasma se analizó mediante análisis LC/MS/MS. Como resultado, se confirmó que el compuesto del ejemplo de referencia 38 se convierte *in vivo* en las ratas en un derivado de amina cíclica (I), es decir, el compuesto del ejemplo de referencia 39.

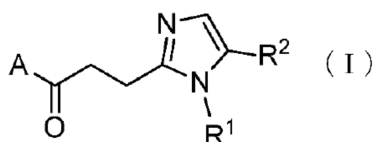
Aplicabilidad industrial

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

REIVINDICACIONES

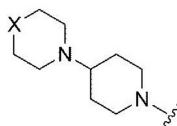
1. Derivado de amina cíclica representado por una fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en la que A representa un grupo representado por una fórmula general (IIc)

[Fórmula 2]



(I I c)

en la que

R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y está sustituido con un grupo carboxilo, R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, X representa CH₂, O o -NR⁵ y R⁵ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

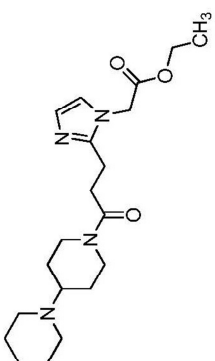
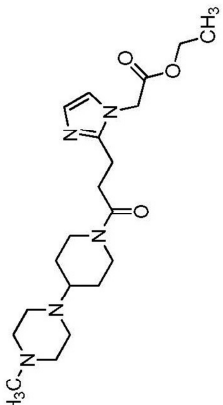
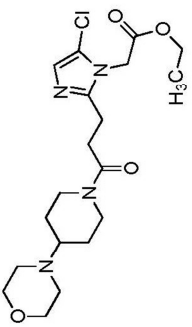
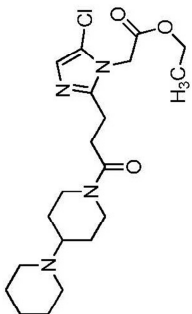
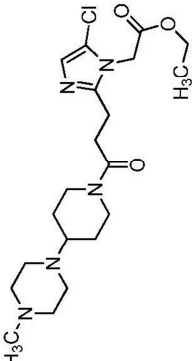
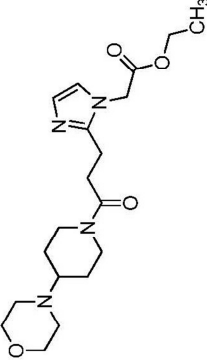
2. Derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en el que

R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R⁵ es un grupo metilo.

3. Profármaco del derivado de amina cíclica, según la reivindicación 1 o 2, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el profármaco es el derivado de amina cíclica que tiene un grupo carboxilo que está esterificado con metilo, esterificado con etilo, esterificado con n-propilo, esterificado con isopropilo, esterificado con ciclopropilo, esterificado con n-butilo, esterificado con isobutilo, esterificado con sec-butilo, esterificado con terc-butilo, esterificado con ciclopropilmetilo, esterificado con n-pentilo, esterificado con isopentilo, esterificado con ciclopentilo, esterificado con n-hexilo, esterificado con isohexilo, esterificado con ciclohexilo, esterificado con n-heptilo, esterificado con n-octilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificado con acetiloximetilo, esterificado con 1-acetiloxietilo, esterificado con propioniloximetilo, esterificado con 1-propioniloxietilo, esterificado con valeriloximetilo, esterificado con 1-valeriloxietilo, esterificado con isobutiriloximetilo, esterificado con 1-isobutililoxietilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con 1-pivaloiloxietilo, esterificado con etoxycarboniloximetilo, esterificado con 1-((etoxycarbonil)oxi)etilo, esterificado con 1-((etoxycarbonil)oxi)isobutilo, esterificado con ciclohexiloxycarbonilmetilo, esterificado con 1-((ciclohexil)carbonil)oxietilo, esterificado con 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo, esterificado con ftalidilo o esterificado con indanilo.

4. Profármaco o sal farmacológicamente aceptable del mismo, según la reivindicación 3, seleccionado entre el grupo que consiste en

Fórmula estructural					
Fórmula estructural					
Fórmula estructural					

y una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 5 5. Derivado de amina cíclica, profármaco del derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización como medicamento.
6. Derivado de amina cíclica, profármaco del derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento del dolor.
- 10 7. Derivado de amina cíclica, profármaco del derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento del dolor neuropático.
- 15 8. Derivado de amina cíclica, profármaco del derivado de amina cíclica o sal farmacológicamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento del síndrome de la fibromialgia.

Fig. 1

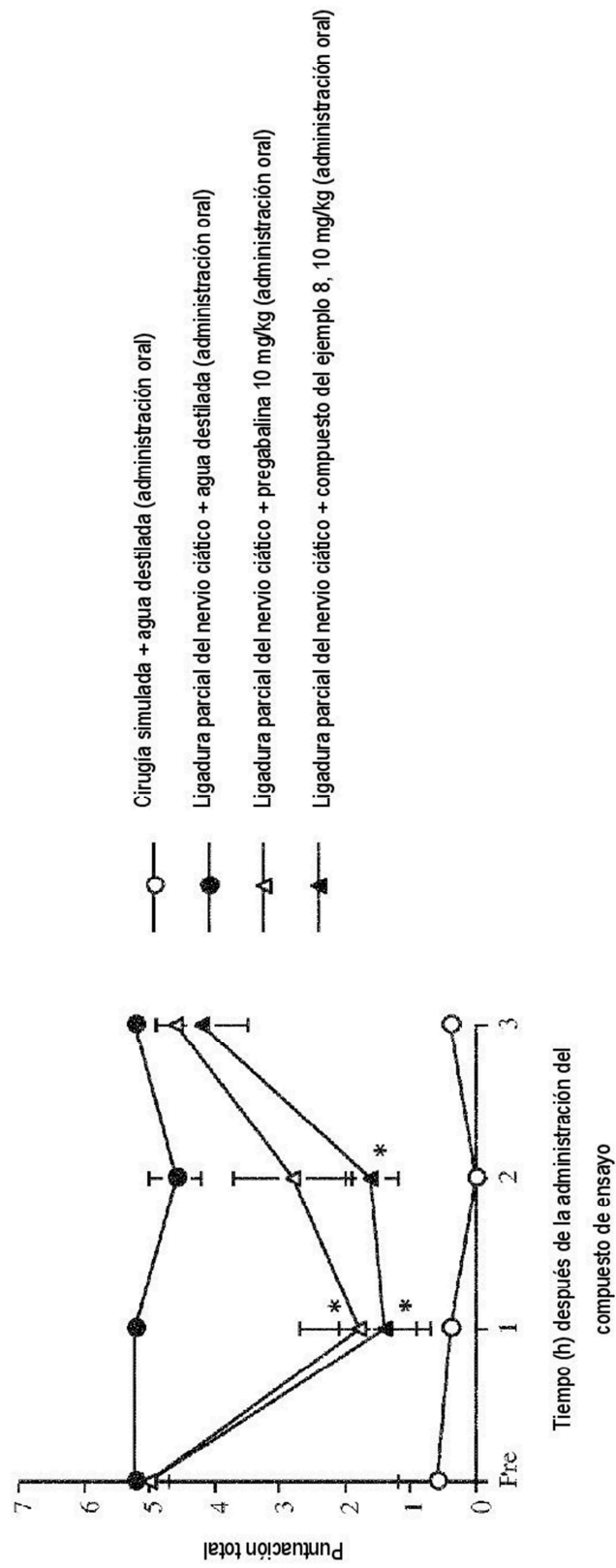


Fig. 2

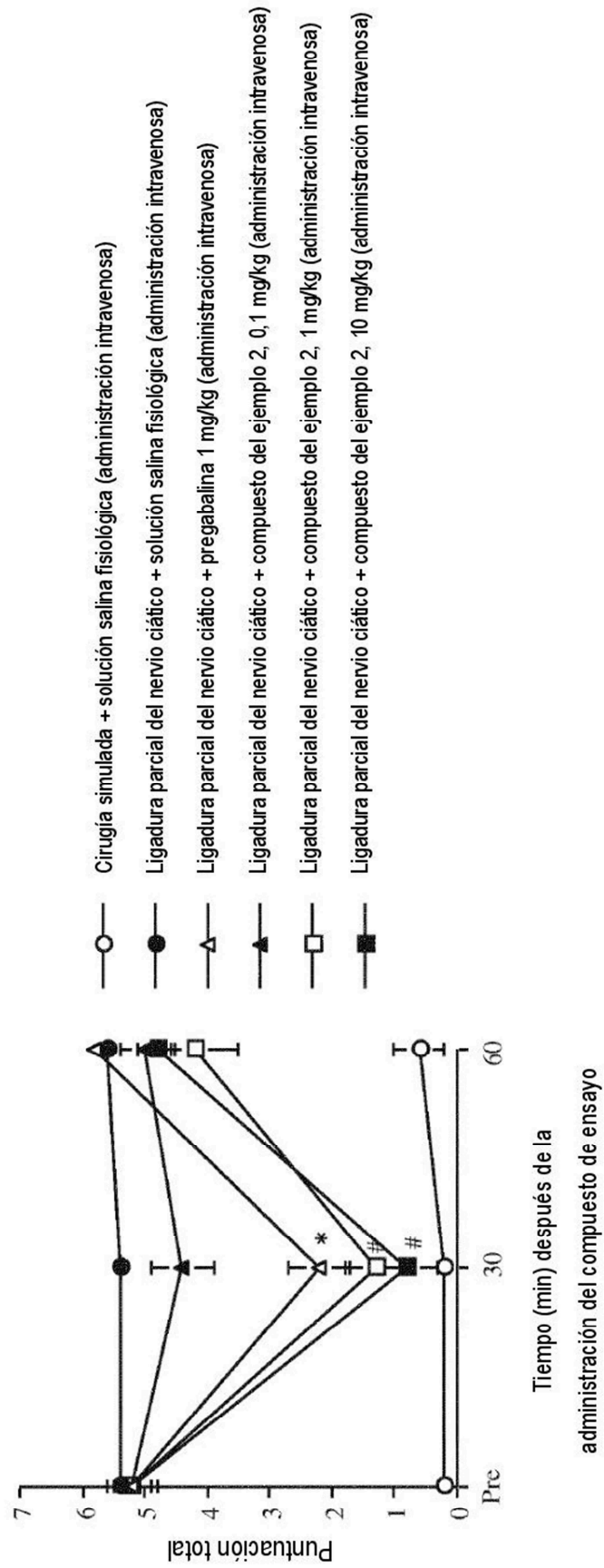


Fig. 3

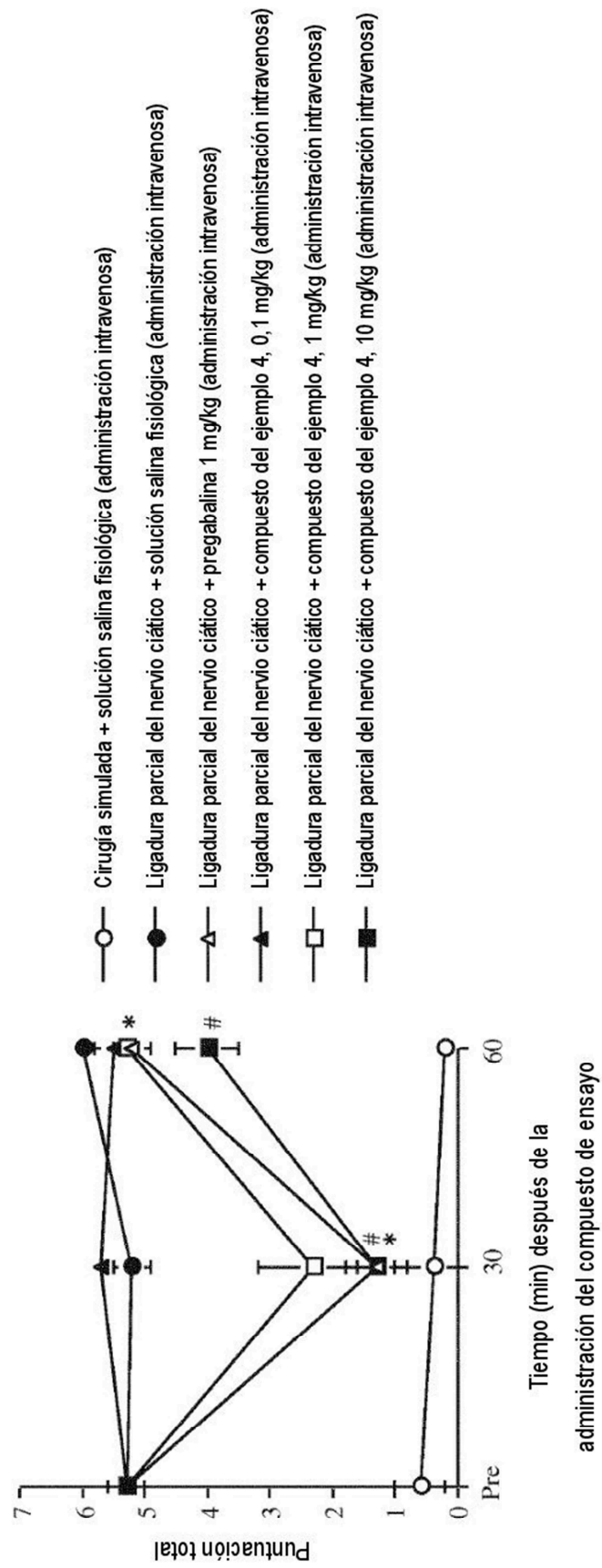


Fig. 4

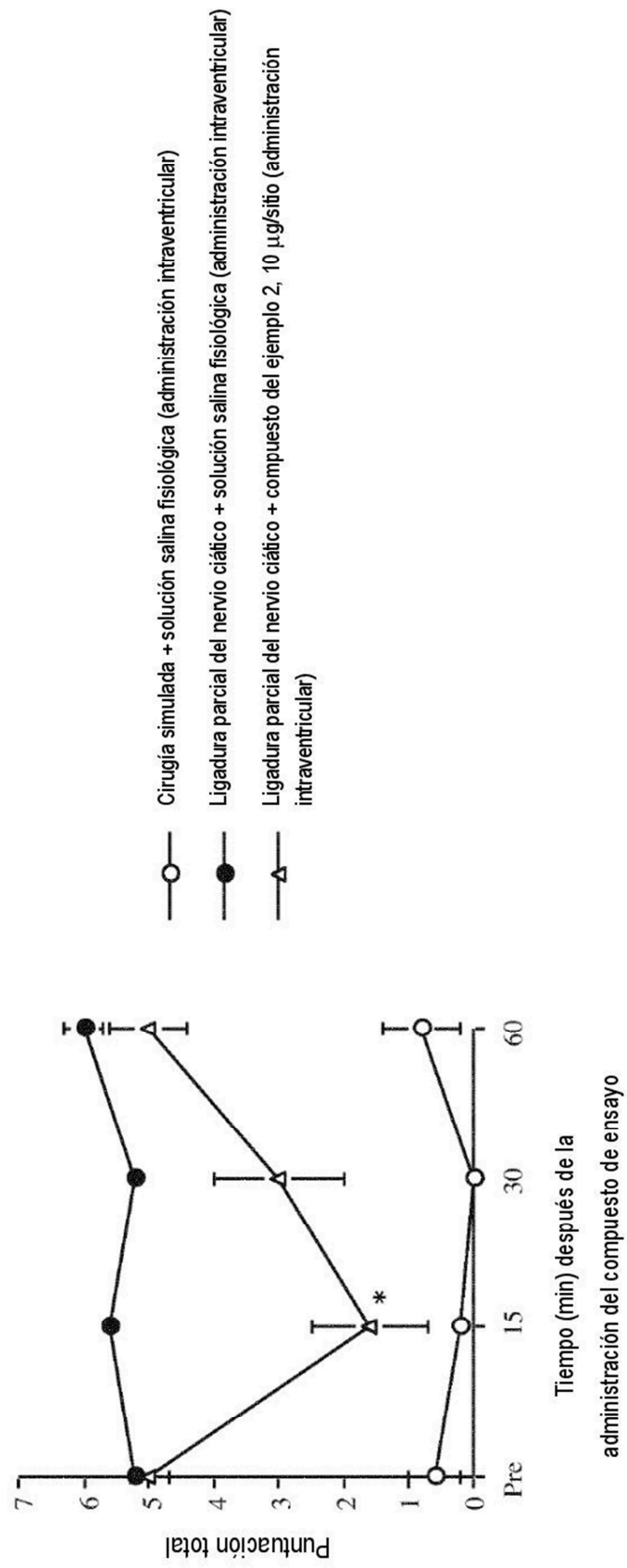


Fig. 5

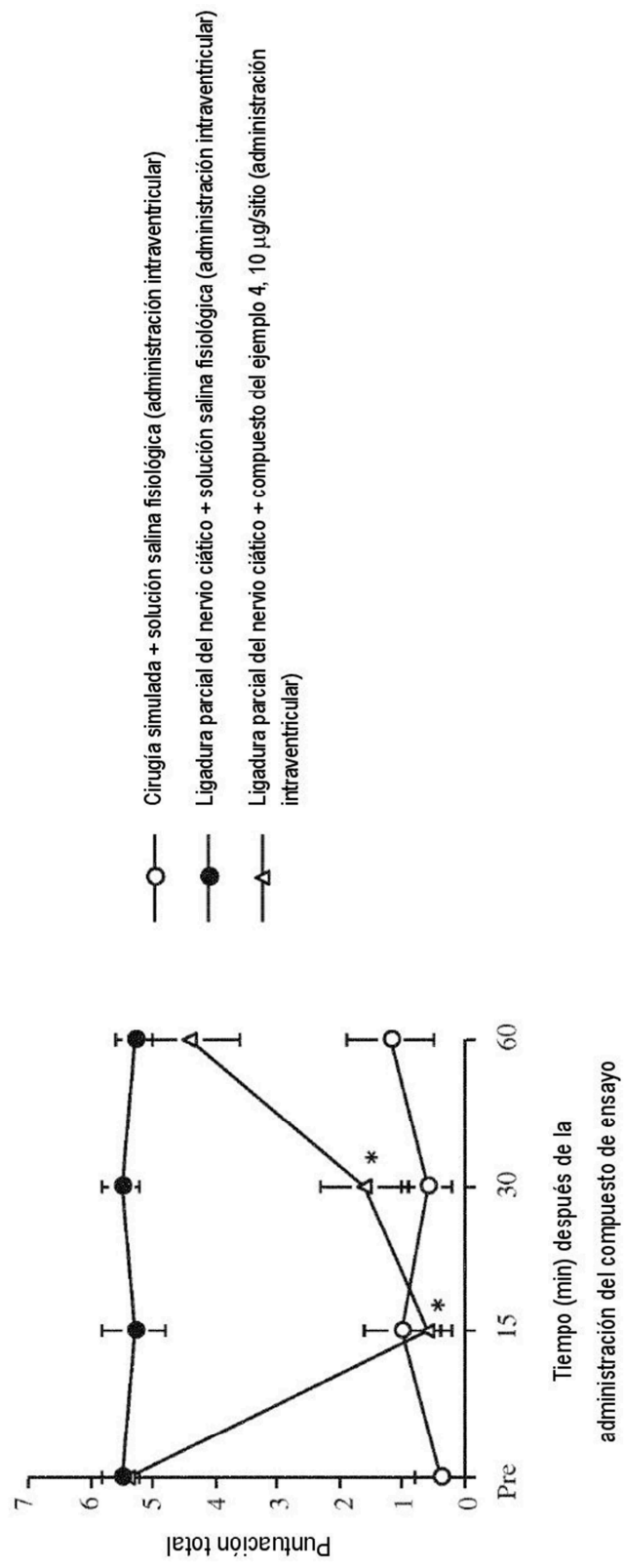


Fig. 6

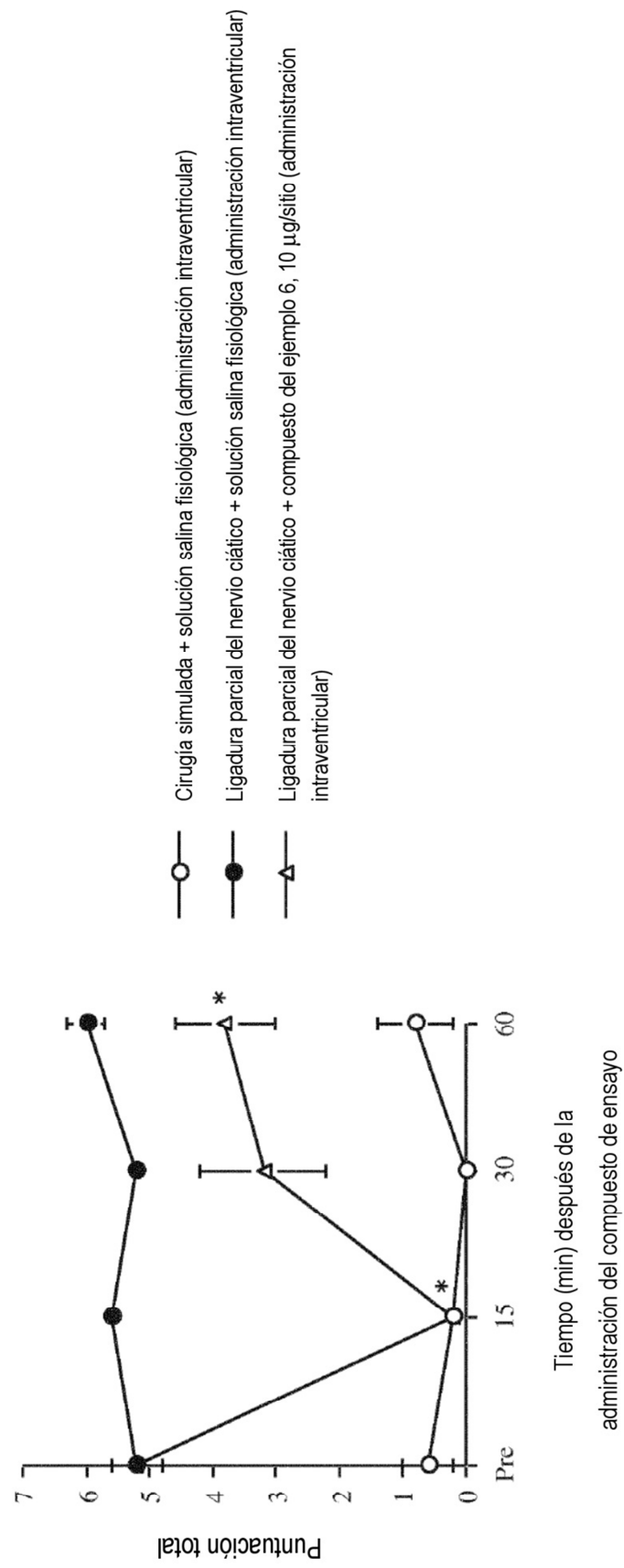


Fig. 7

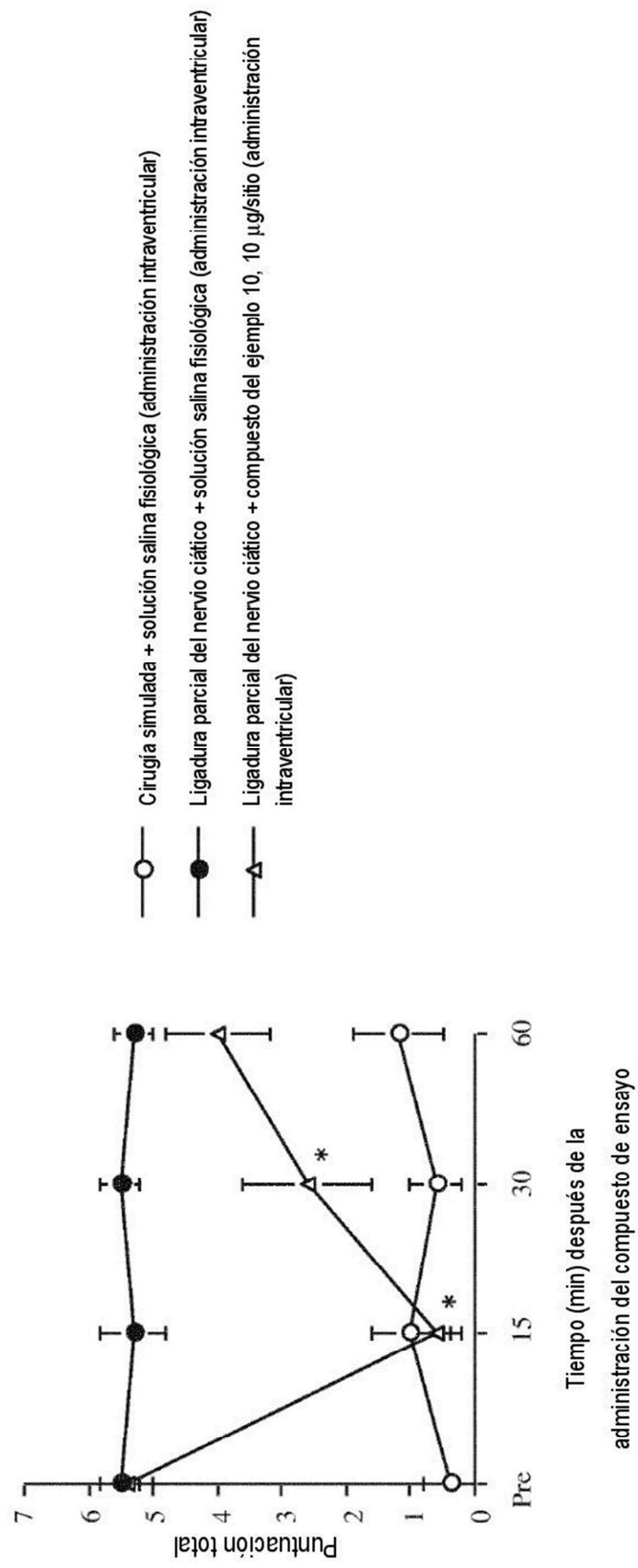


Fig. 8

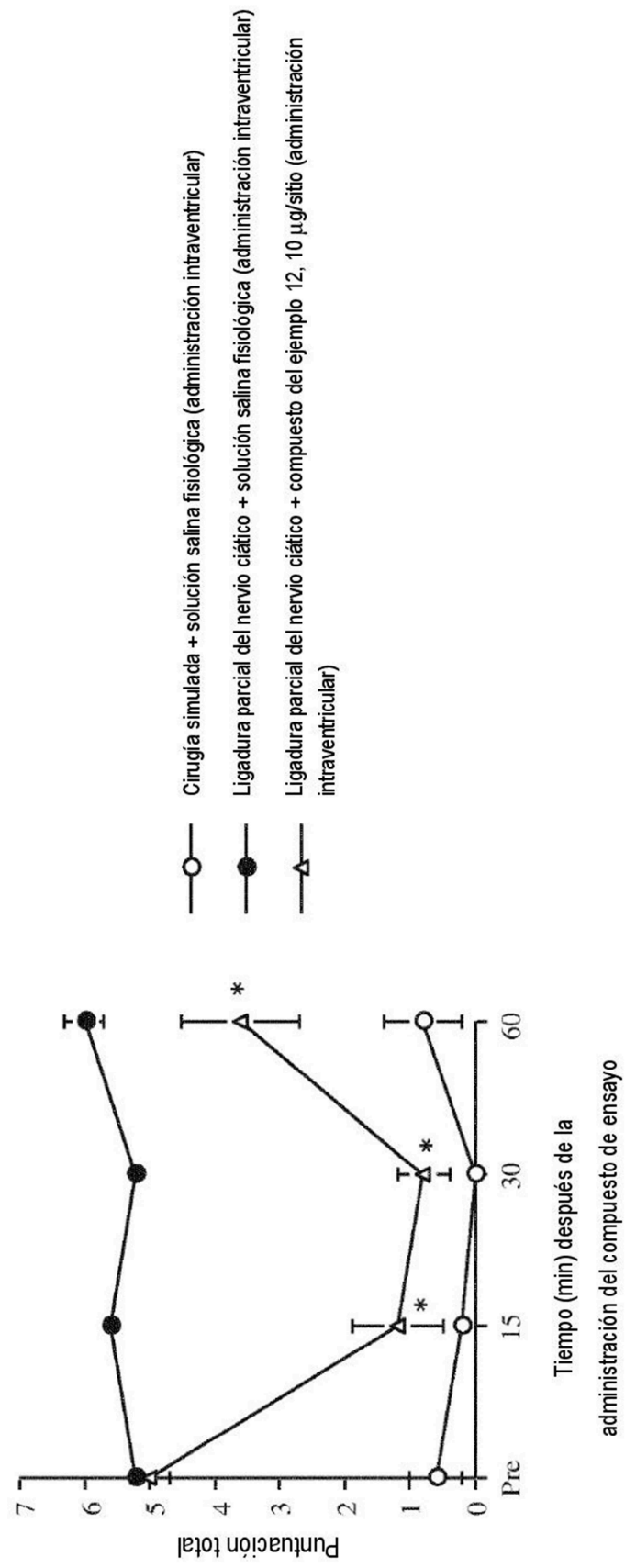


Fig. 9

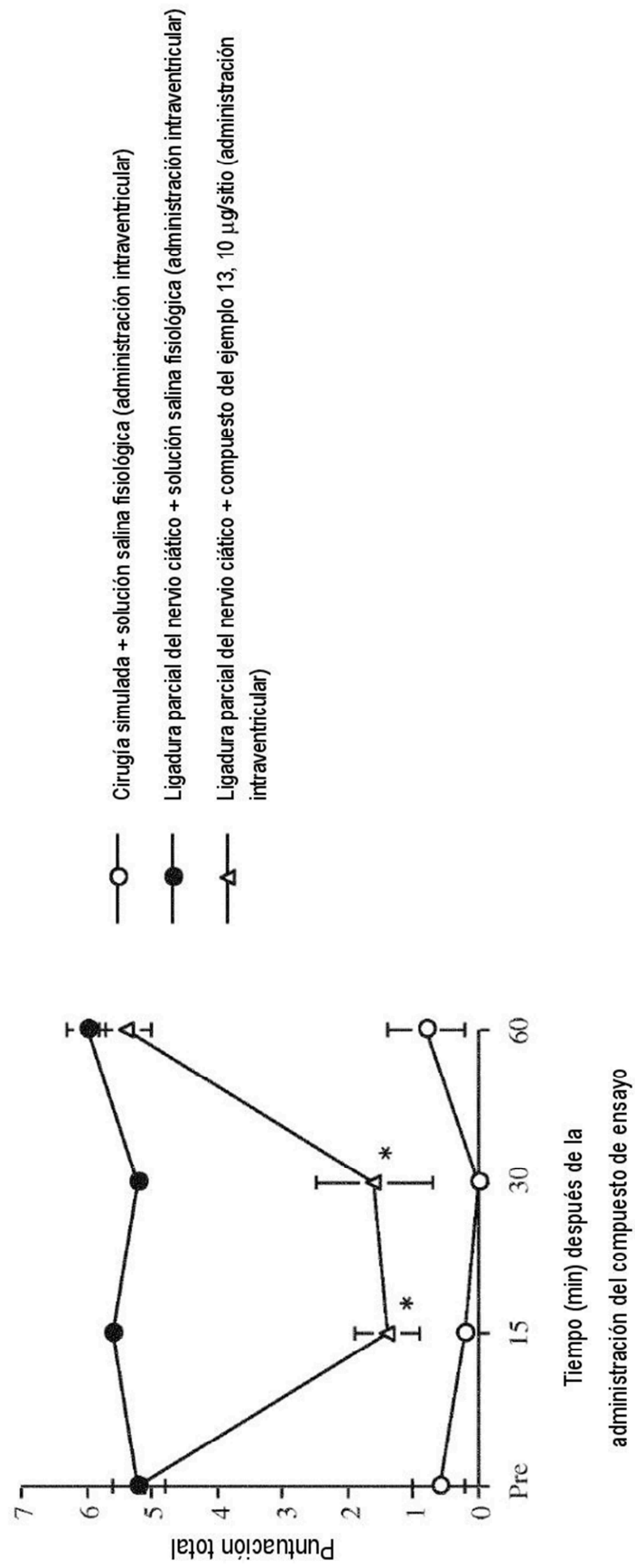


Fig. 10

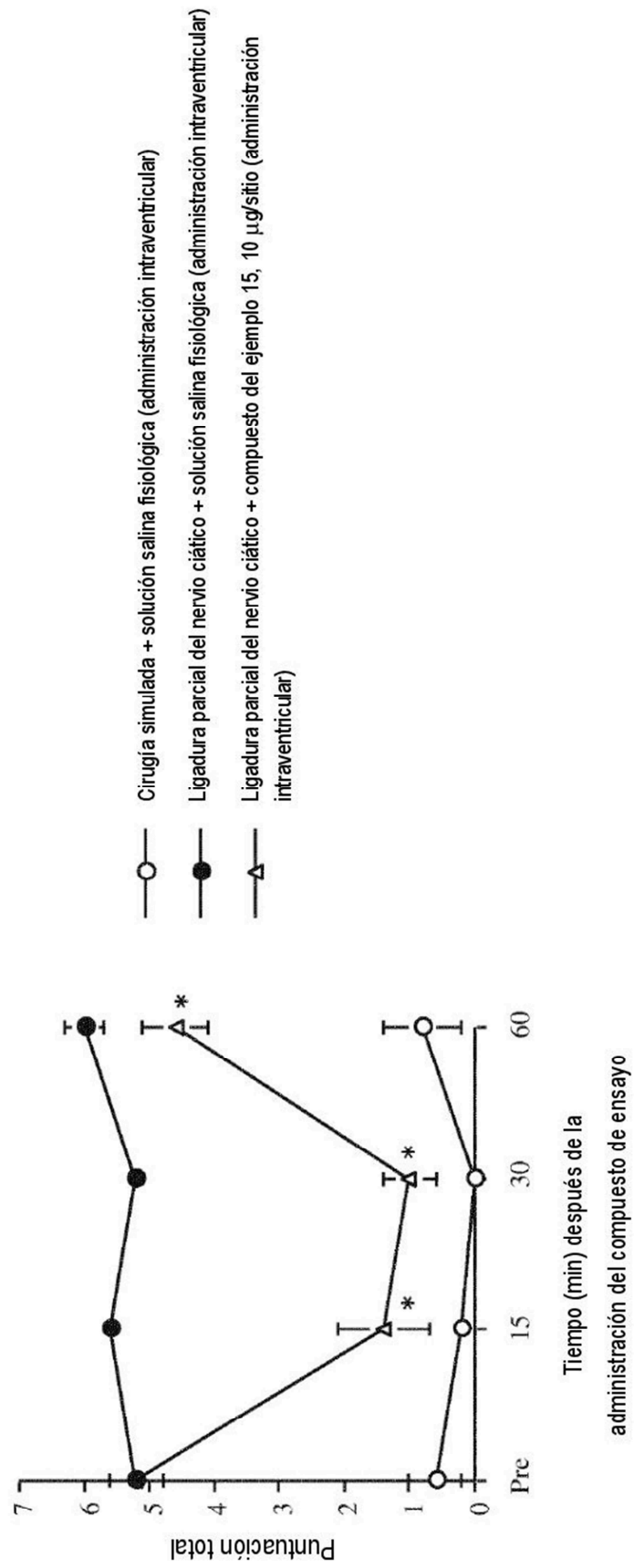


Fig. 11

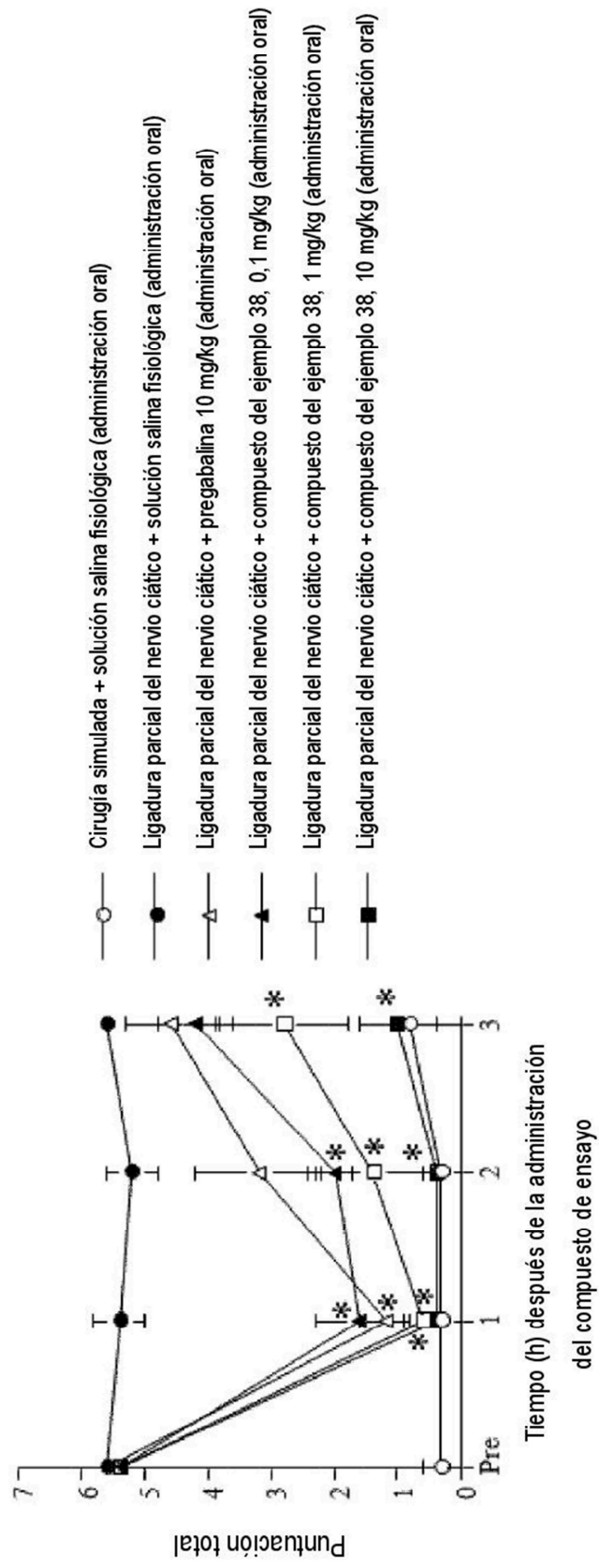


Fig. 12

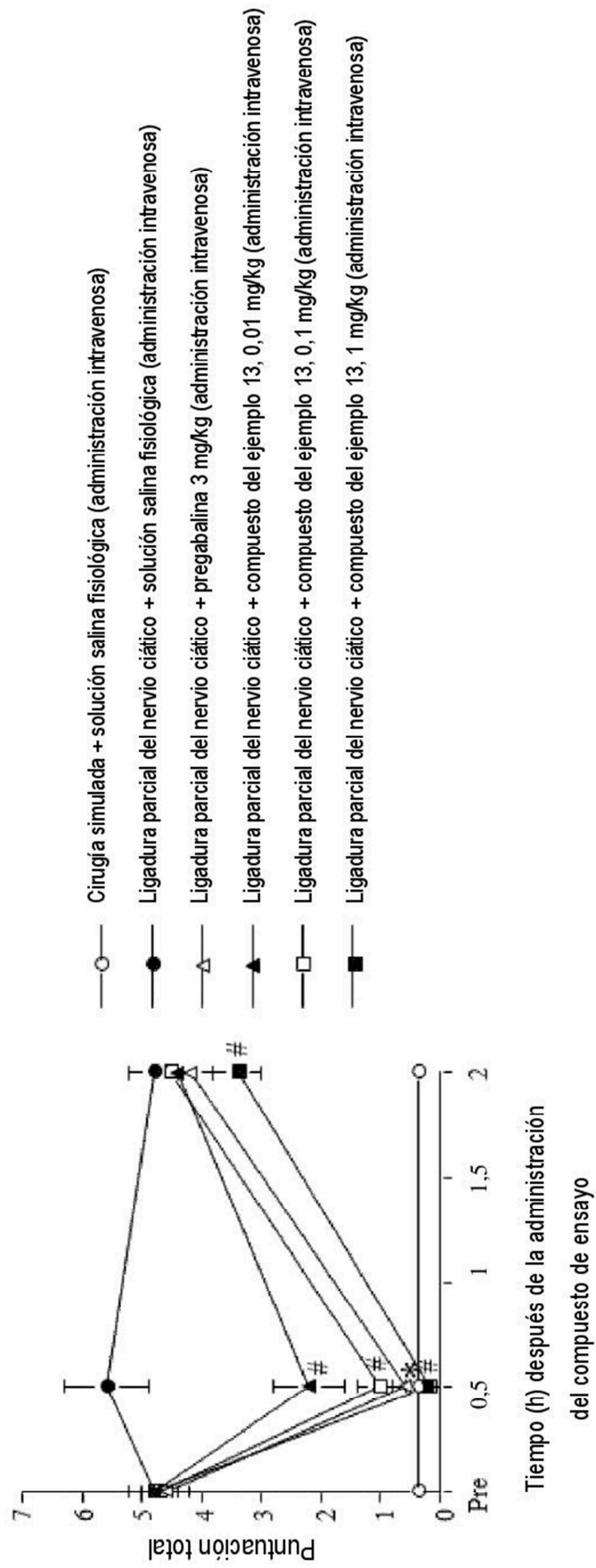


Fig. 13

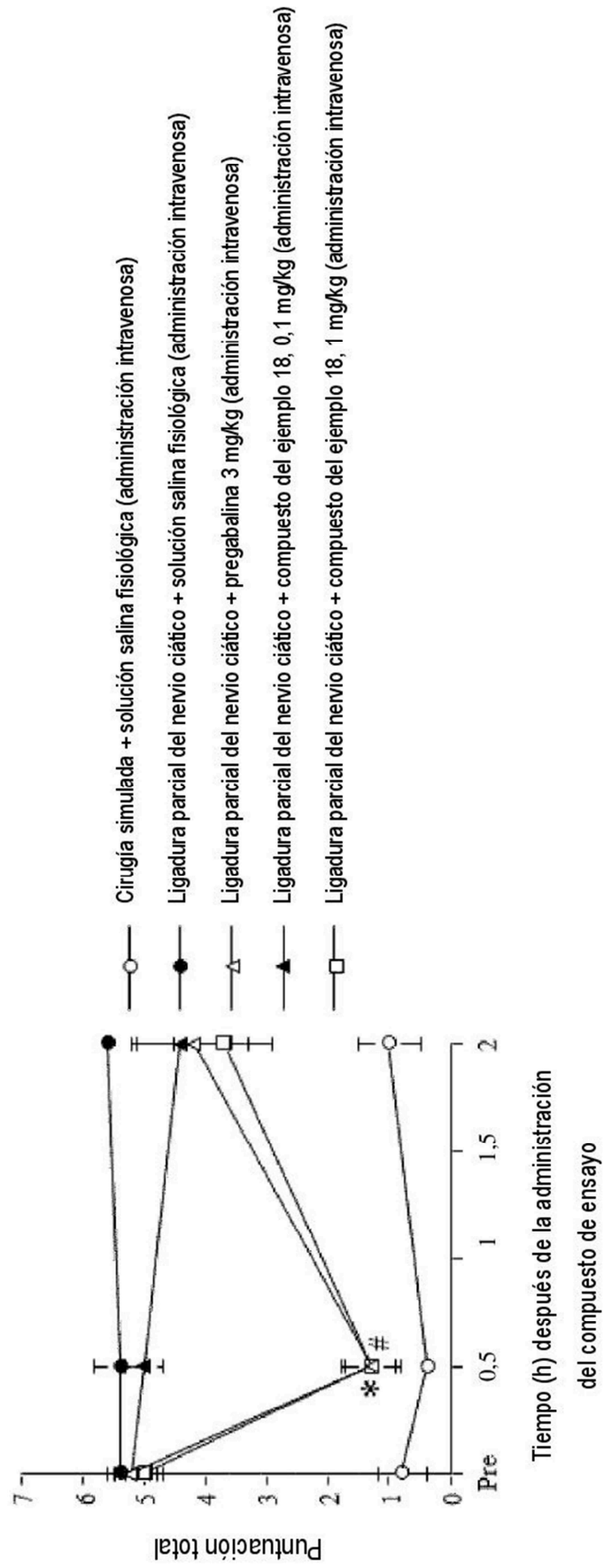


Fig. 14

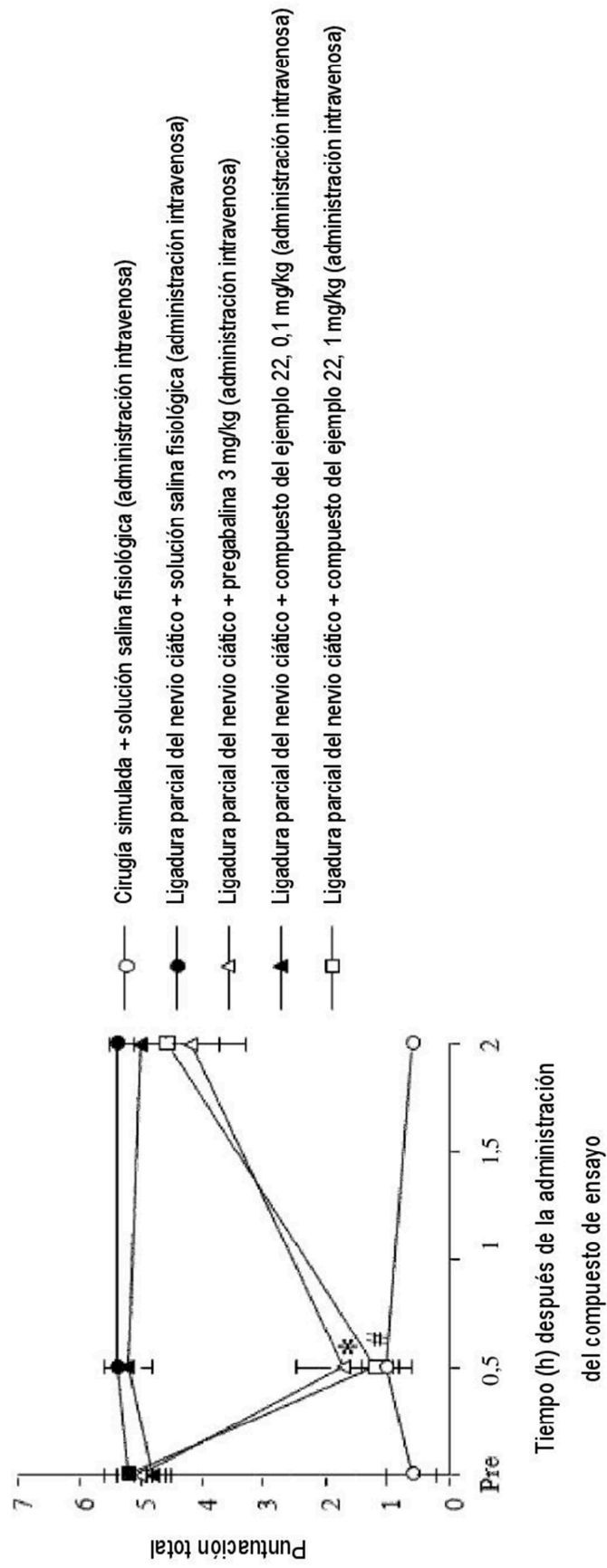


Fig. 15

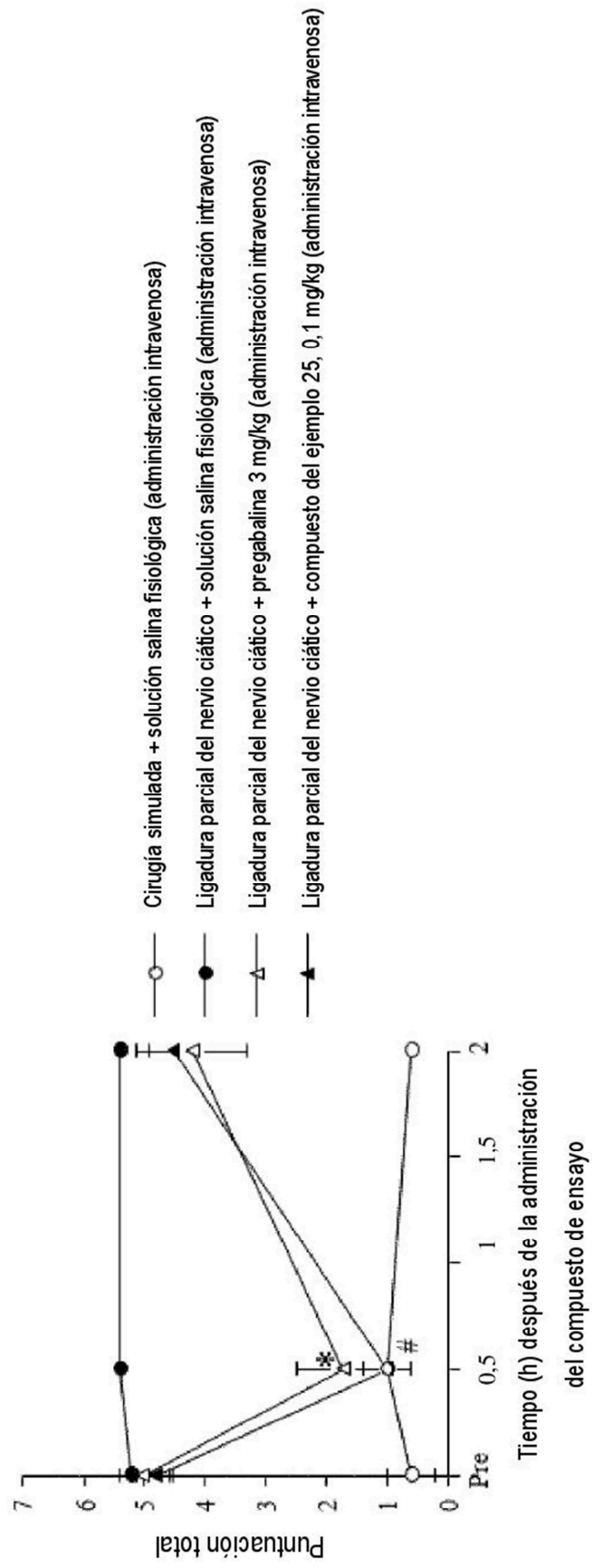


Fig. 16

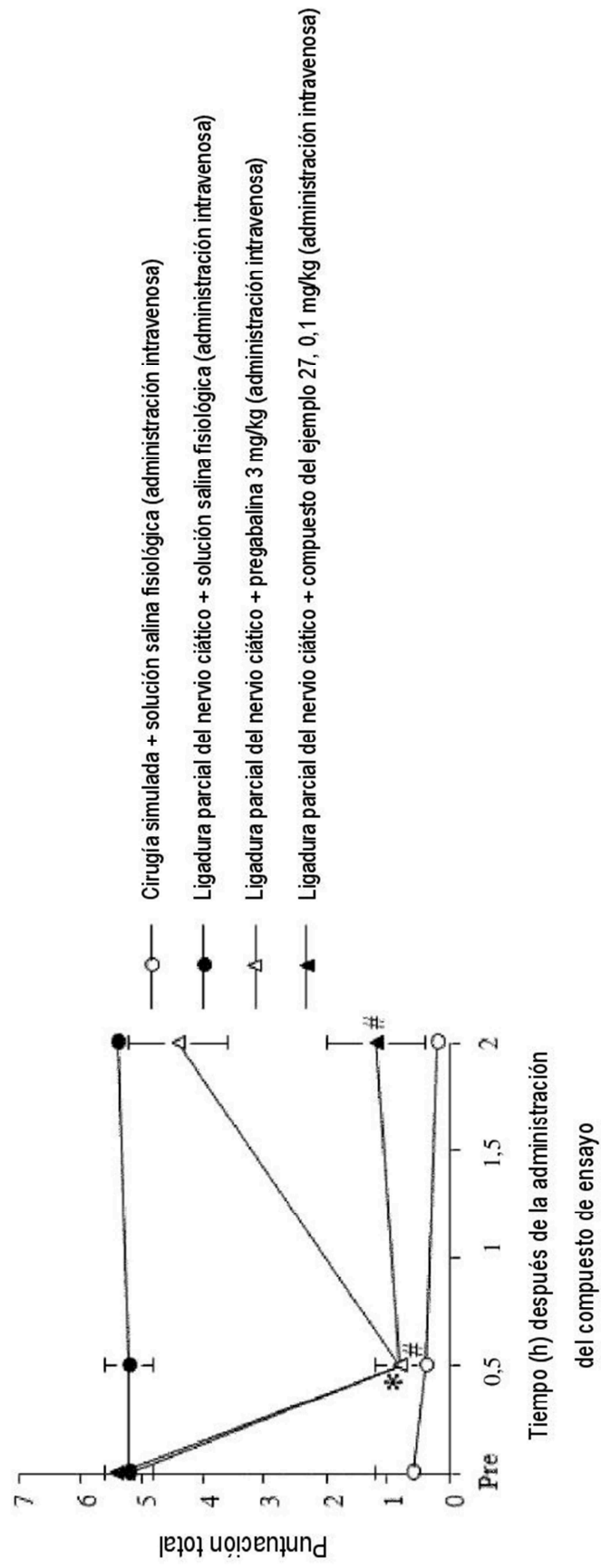


Fig. 17

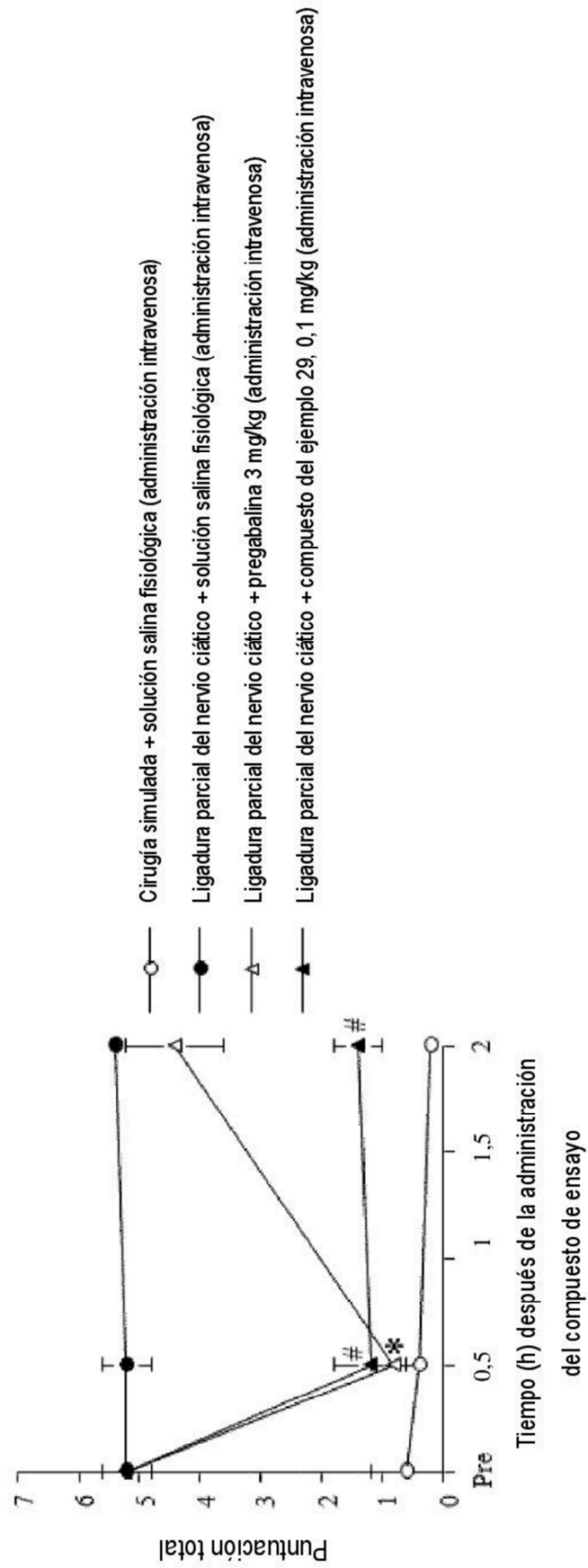


Fig. 18

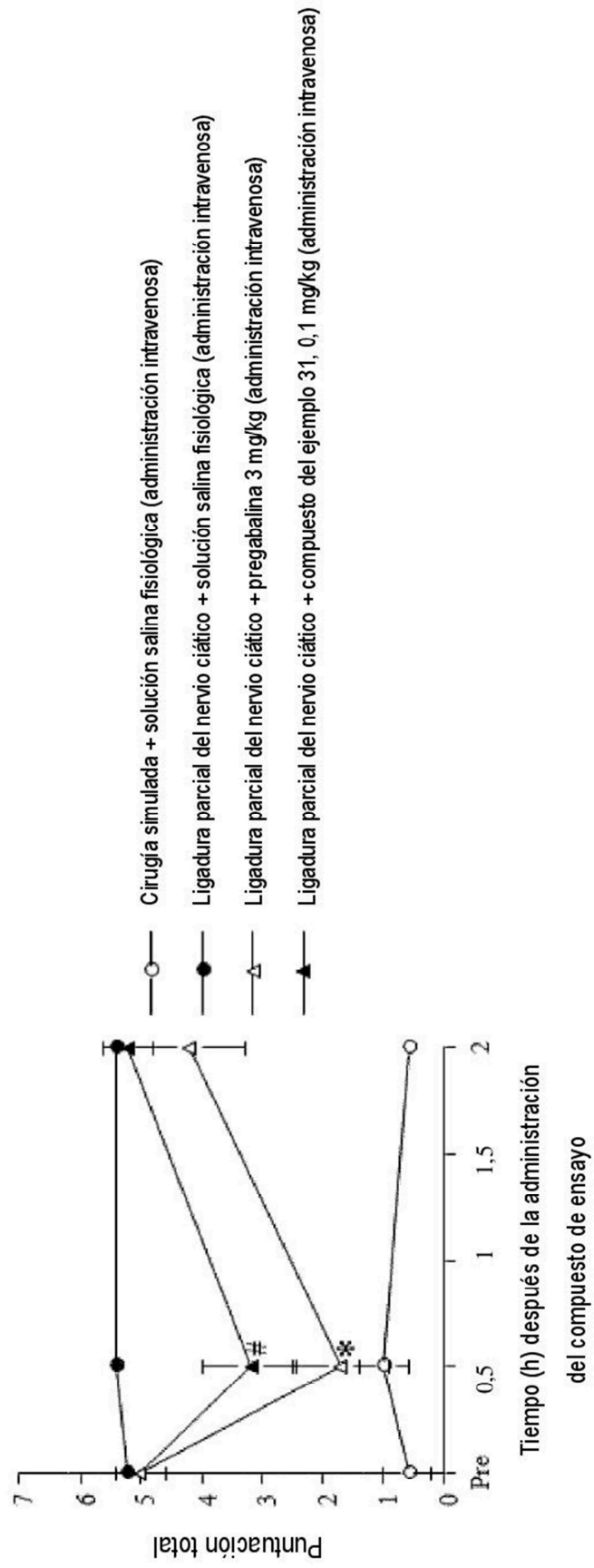


Fig. 19

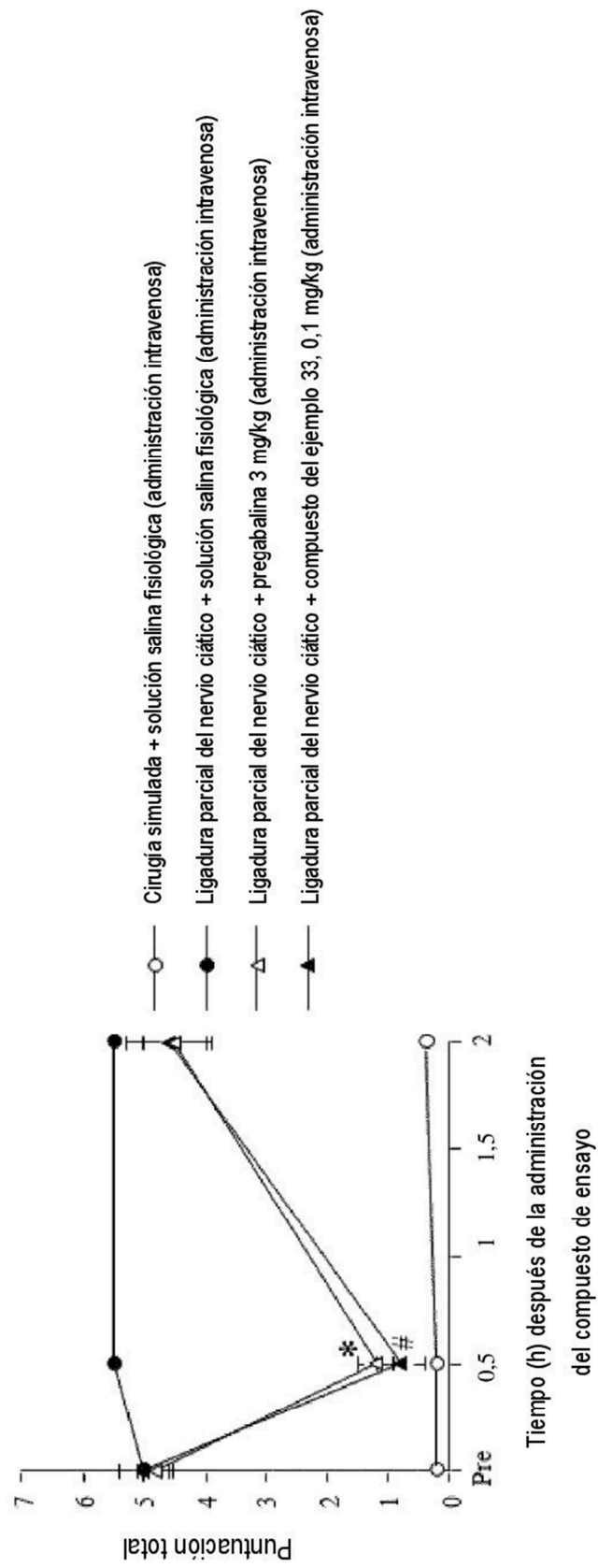


Fig. 20

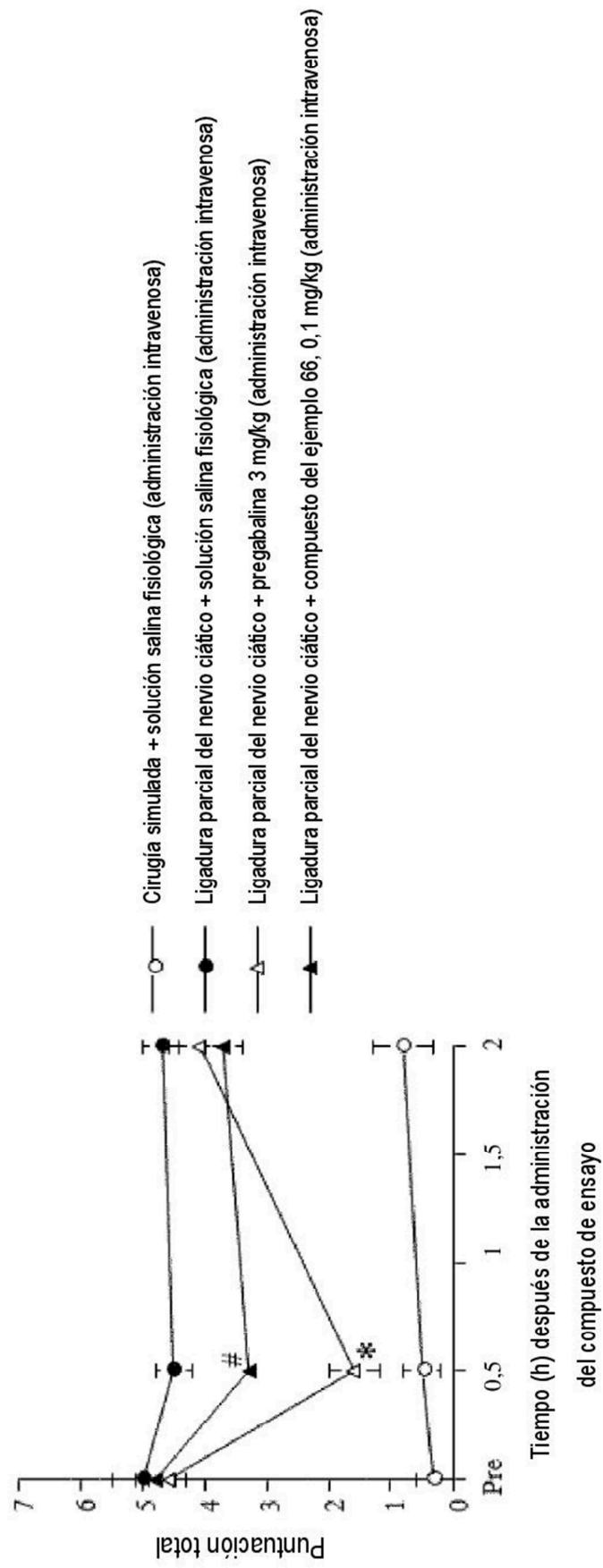


Fig. 21

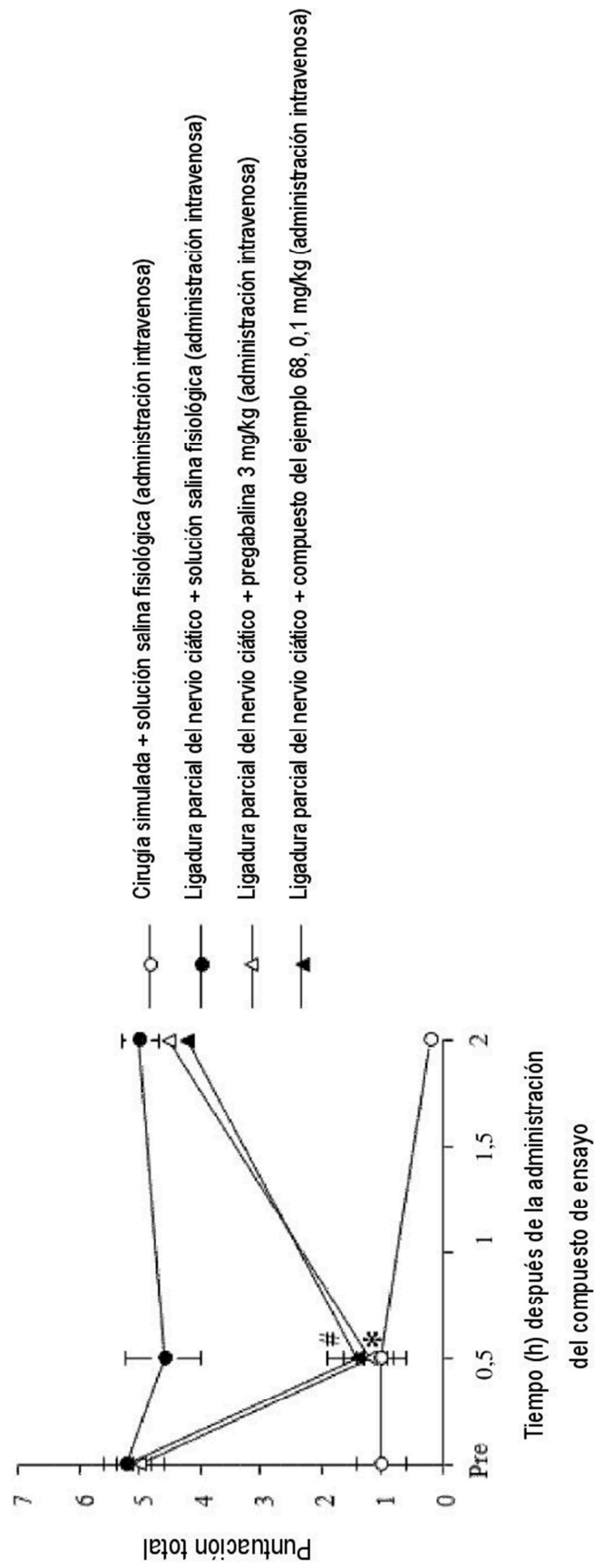


Fig. 22

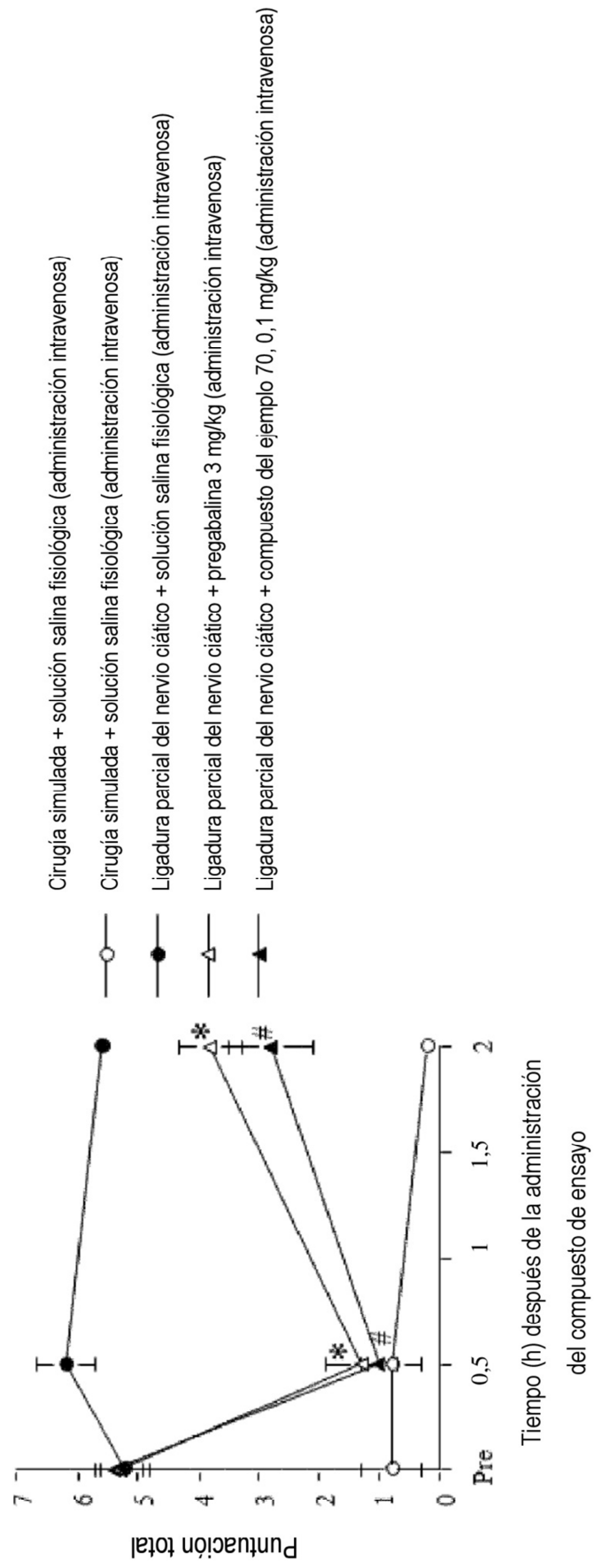


Fig. 23

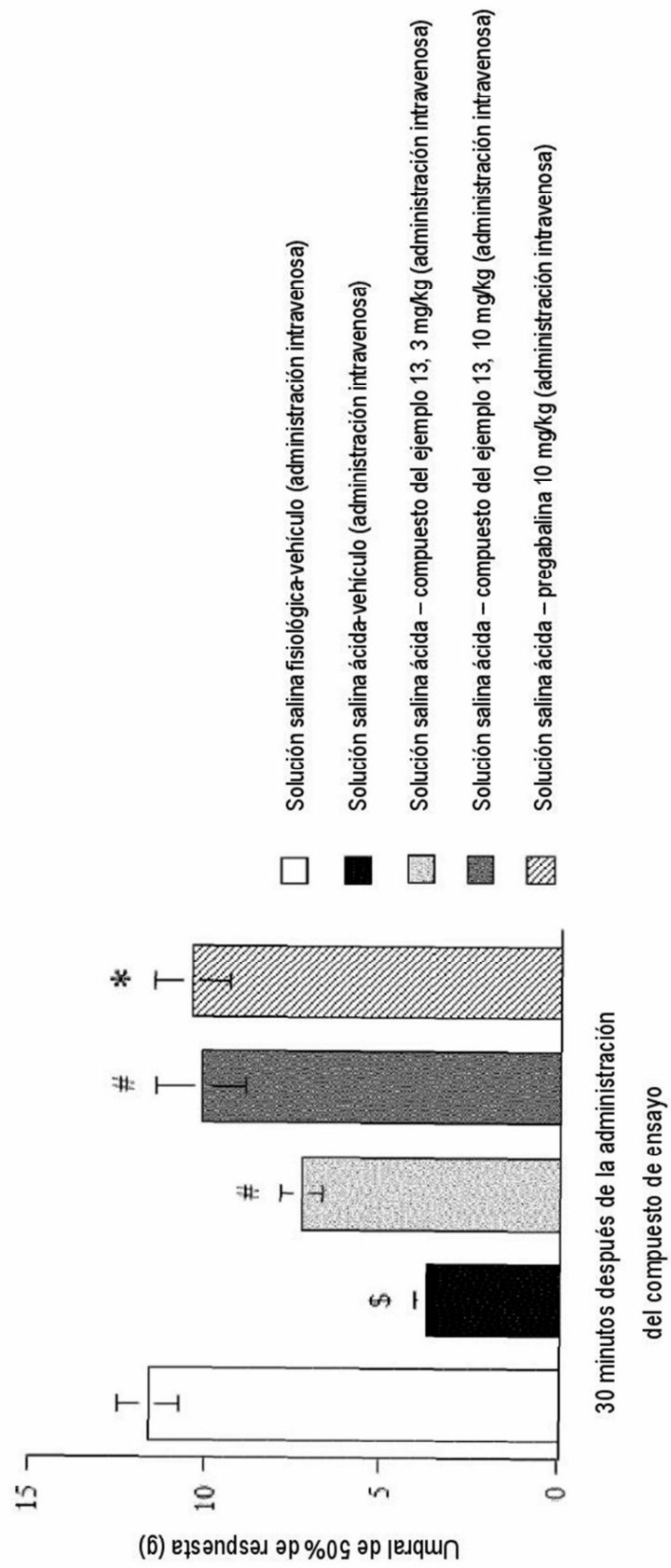
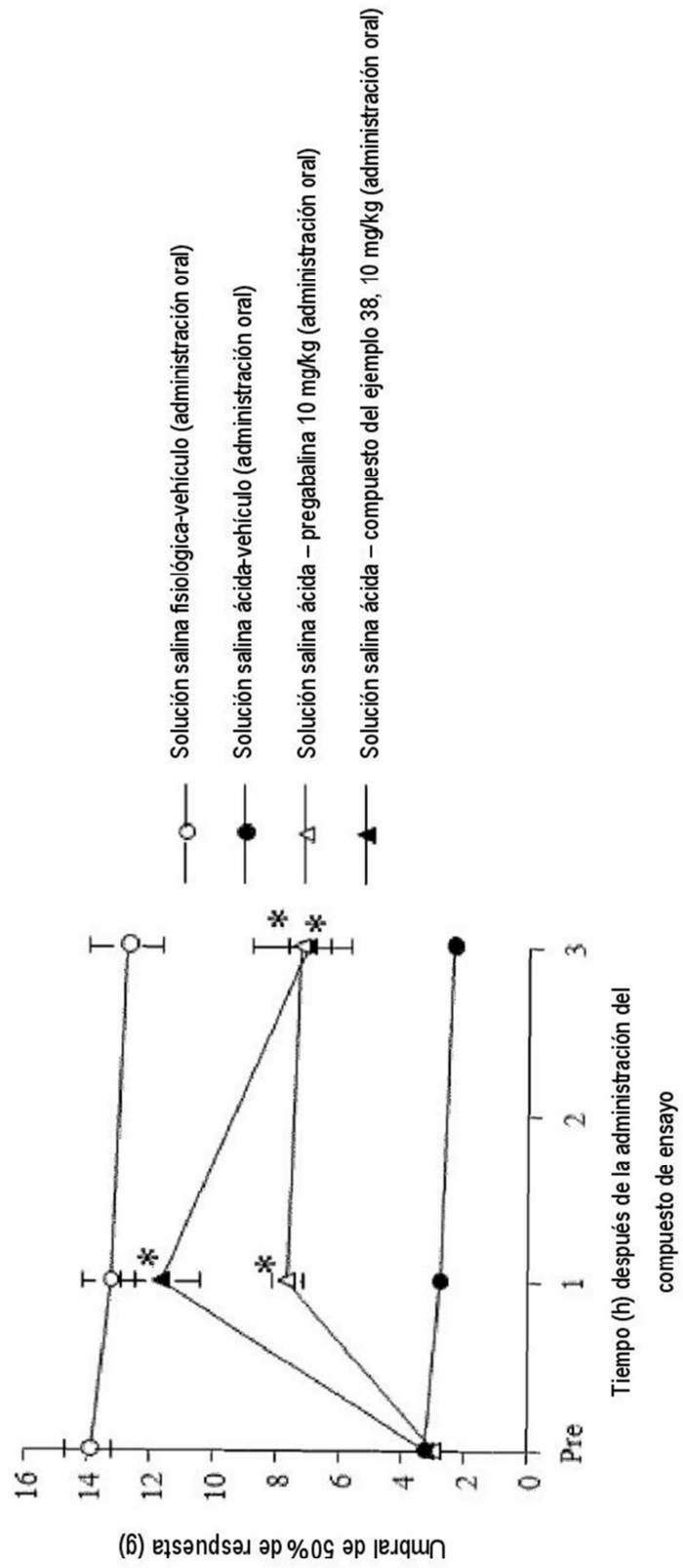


Fig. 24



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

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

- FR 2567885
- JP 2006008664 A
- WO 2003031432 A
- US 2003236282 A1
- WO 2008077089 A1

Literatura no patente citada en la descripción

- **RECLA.** *Journal of Pain Research*, 2010, vol. 3, 89-103
- Development of pharmaceutical products. Hirokawa-Shoten Ltd, 1990, vol. 7, 163-198
- *Prog. Med.*, 1985, vol. 5, 2157-2161
- **GREENE, T. W.** Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley-Interscience
- *Journal of Organic Chemistry*, 2003, vol. 68, 770-779
- **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, 1146-50
- **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