

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 560**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61P 29/02** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2016 PCT/JP2016/059293**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16152952**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2016 E 16768855 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3275878**

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

30 Prioridad:

**24.03.2015 JP 2015061249**

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

**18.11.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OSADA, YUJI;  
IZUMIMOTO, NAOKI;  
MORITA, YASUHIRO;  
UDAGAWA, SHUJI;  
ISEKI, KATSUHIKO;  
MIYOSHI, TOMOYA y  
IWANO, SHUNSUKE**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 794 560 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 su causa en dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicógeno.

15 El dolor neuropático es un dolor patológico causado por una disfunción del sistema nervioso periférico o central, más específicamente, dolor causado, por ejemplo, por daño directo y opresión del tejido nervioso aunque no haya 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 (gabapentina, pregabalina o similares).

20 Mientras tanto, se dan a conocer compuestos que tienen la estructura de un derivado análogo al compuesto de la invención de la presente solicitud como una estructura parcial (bibliografía de patentes 1). Se sugiere la posibilidad de que los compuestos puedan tener eficacia farmacológica para el sobrepeso excesivo o la obesidad. La bibliografía de patentes 2 da a conocer que algunos derivados heterocíclicos que contienen nitrógeno ejercen una acción antagonista específica para uno de los receptores NMDA, es decir, el receptor NR1/NR2B. La bibliografía de patentes 3 da a conocer que los derivados de imidazol ejercen una acción analgésica. La estructura de núcleo de los compuestos puede contener un anillo de piperidina sustituido.

25 La bibliografía de patentes 4 da a conocer derivados de piperidina heterocíclicos y su utilización como antagonistas peptídicos.

30 La bibliografía de patentes 5 da a conocer derivados de amina cíclica y su utilización en el tratamiento del dolor neuropático. La estructura de núcleo de los compuestos puede contener un anillo de piperidina sustituido.

Listado de citas

35 Bibliografías de patentes

Bibliografía de patentes 1: Patente japonesa nº 4563675

40 Bibliografía de patentes 2: Patente WO 2006/137465

Bibliografía de patentes 3: Patente WO 2013/147160

45 Bibliografía de patentes 4: Patente JP 2005-527519 A

Bibliografía de patentes 5: Patente WO 2015/046403 A1

Características de la invención

50 Problema técnico

Sin embargo, la terapia con un agente terapéutico convencional para el dolor neuropático se asocia muy frecuentemente con efectos adversos del sistema nervioso central (por ejemplo, mareos, náuseas o vómitos). Dado que es difícil administrar dicho agente terapéutico a largo plazo, se ha deseado el desarrollo de un nuevo agente terapéutico para el dolor neuropático.

60 Téngase en cuenta que se desconoce si las piperidinas sustituidas dadas a conocer en la bibliografía de patentes 1 tienen o no una acción analgésica que incluye una acción contra el dolor neuropático. Todavía no se ha informado de la utilidad de las piperidinas sustituidas dadas a conocer en la bibliografía de patentes 1, como un compuesto principal para un agente analgésico, en particular un agente terapéutico para el dolor neuropático. Se ha sugerido que los derivados heterocíclicos que contienen nitrógeno que se dan a conocer en la bibliografía de patentes 2 pueden tener utilidad como agente analgésico. Se da a conocer que los derivados de imidazol que se dan a conocer en la bibliografía de patentes 3 tienen una acción analgésica. Sin embargo, no hay descripción sobre el compuesto de la invención de la presente solicitud.

65

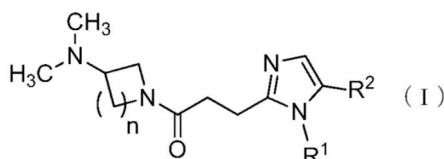
En las circunstancias, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un compuesto que tenga una fuerte acción analgésica para el dolor, en particular, el dolor neuropático.

Solución al problema

5 Los inventores de la presente invención realizaron estudios intensivos con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente. Como resultado, encontraron un derivado de amina cíclica que tenía un fuerte efecto analgésico contra el dolor, en particular, el dolor neuropático.

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

[Fórmula 1]



15 en la que n representa 1, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con uno o más átomos de halógeno o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

20 En el derivado de amina cíclica o una sal aceptable farmacológicamente del mismo, es preferente que R<sup>2</sup> sea un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro. La acción analgésica se puede potenciar definiendo R<sup>2</sup> como un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

25 En el derivado de amina cíclica o una sal aceptable farmacológicamente del mismo, es preferente, además, que R<sup>1</sup> sea un grupo alquilo no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. La acción analgésica se puede potenciar aún más definiendo R<sup>1</sup> como un grupo alquilo no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

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

35 El medicamento es, de forma preferente, un agente analgésico y, en particular, de forma preferente, un agente terapéutico para el dolor neuropático.

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

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

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

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

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

55 La presente invención también da a conocer un procedimiento para tratar el dolor que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) anterior o una sal aceptable farmacológicamente del mismo a un paciente que lo necesite. El dolor es, de forma preferente, dolor neuropático.

Efectos ventajosos de la invención

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

Descripción breve de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 13 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 14 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 15 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 16 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 17 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 18 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 7] La figura 7 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 19 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 8] La figura 8 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 20 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 9] La figura 9 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 21 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 10] La figura 10 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 22 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

[Figura 11] La figura 11 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 23 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

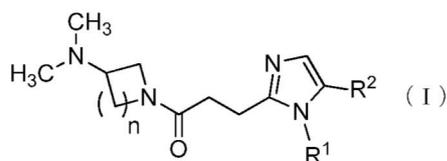
[Figura 12] La figura 12 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del ejemplo 24 en un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón (administración oral).

Descripción de las realizaciones

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

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

[Fórmula 2]



en la que n representa 1, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con uno o más átomos de halógeno o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

En una realización del derivado de amina cíclica de la presente invención, n representa 1, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con uno o más átomos de flúor o sustituido con

un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

5 En una realización del derivado de amina cíclica de la presente invención, n representa 1,  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con uno o más átomos de flúor o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

10 En una realización del derivado de amina cíclica de la presente invención, n representa 1,  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con uno o más átomos de flúor o sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 átomo de carbono y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

15 En una realización del derivado de amina cíclica de la presente invención, n representa 1,  $R^1$  representa un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono no sustituido, sustituido con uno o más átomos de flúor o sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 átomo de carbono y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

20 En una realización del derivado de amina cíclica de la presente invención, n representa 1,  $R^1$  representa un grupo alquilo no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

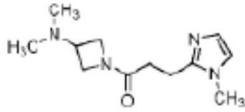
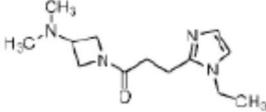
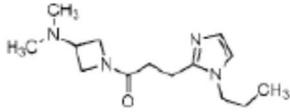
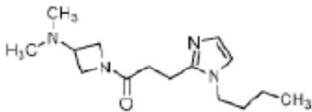
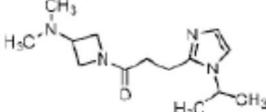
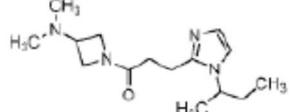
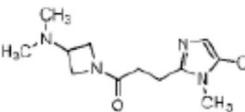
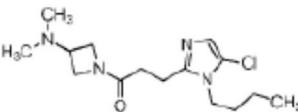
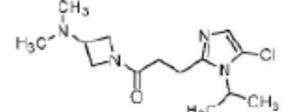
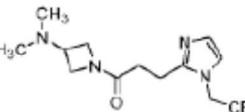
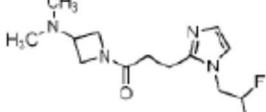
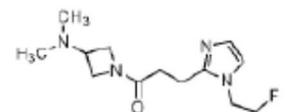
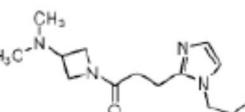
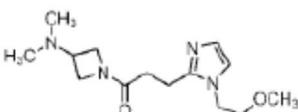
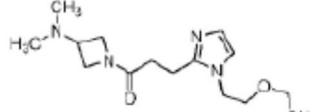
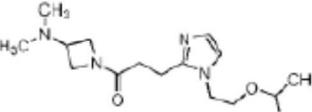
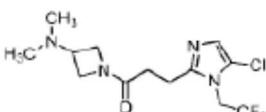
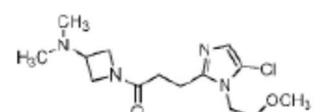
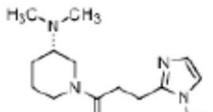
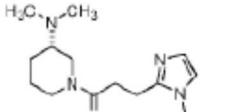
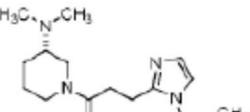
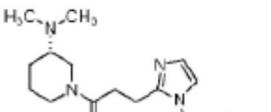
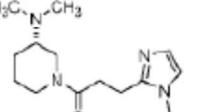
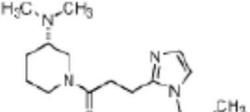
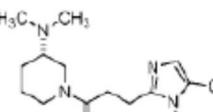
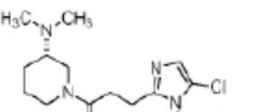
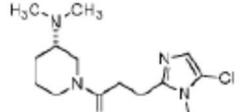
El "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

25 El "grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un grupo obtenido uniendo un grupo hidrocarbonado saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono a un átomo de oxígeno; por ejemplo, se pueden mencionar un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propiloxilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo n-butoxilo, un grupo sec-butoxilo o un grupo terc-butoxilo.

30 El "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con un átomo de halógeno o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con un átomo de halógeno, tal como se mencionó anteriormente, o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como se mencionó anteriormente; 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, o un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo o un grupo 2-isopropiloxietilo.

40 Ejemplos específicos de un compuesto preferente como un derivado de amina cíclica representado por lo anterior se mostrarán en la tabla 1-1 y la tabla 1-2; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

[Tabla 1-1]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural
		
		
		
		
		
		
		
		
		

[Tabla 1-2]

Fórmula estructural	Fórmula estructural	Fórmula estructural

Téngase en cuenta que cuando un carbono asimétrico está presente en el derivado de amina cíclica, todos los enantiómeros y sus mezclas de los mismos se incluyen en el derivado de amina cíclica. Cuando un estereoisómero está presente en el derivado de amina cíclica, todos los estereoisómeros y sus mezclas se incluyen en el derivado de amina cíclica.

El derivado de amina cíclica se puede marcar con un radioisótopo. Entre los ejemplos del radioisótopo para la utilización en el marcaje se incluyen  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  y/o  $^{125}\text{I}$ .

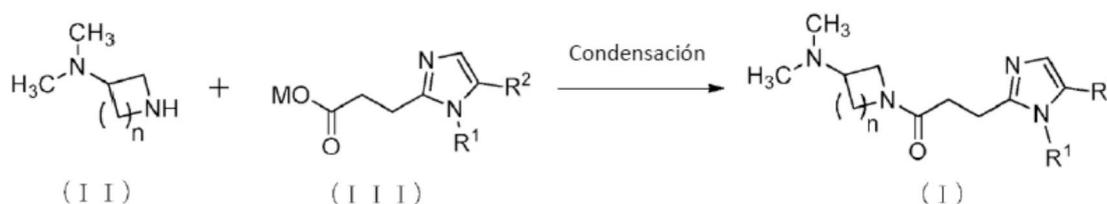
El derivado de amina cíclica puede estar deuterado.

Como la sal aceptable farmacológicamente del derivado de amina cíclica, 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.

El derivado de amina cíclica se puede sintetizar mediante los procedimientos de producción que se describirán a continuación. Téngase en cuenta que los derivados de aminas cíclica obtenidos mediante los siguientes procedimientos de producción se pueden aislar/purificar mediante un medio conocido (por ejemplo, extracción con disolvente, recristalización y/o cromatografía) y convertir en sales deseadas mediante procedimientos conocidos o un procedimiento similar a los mismos. Cuando el derivado de amina cíclica se obtiene en forma de una sal, se puede convertir en un derivado de amina cíclica u otra sal deseada mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo.

1. Procedimiento de producción de un derivado de amina cíclica:

[Fórmula 3]



en la que M representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino, tal como litio o sodio, y otros símbolos de referencia son los mismos que se han definido anteriormente.

Se puede obtener un derivado de amina cíclica representado por la fórmula general (I) (en lo sucesivo, denominado derivado de amina cíclica (I) y los derivados representados por otras fórmulas generales se describen simplemente de la misma manera), por ejemplo, mediante la reacción de condensación entre un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II) y un derivado de ácido carboxílico (III) mediante la utilización de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base.

En la reacción de condensación, se puede utilizar un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II) y una sal del mismo. Como la sal del presente documento, por ejemplo, se puede mencionar la misma sal como una sal aceptable farmacológicamente, tal como se mencionó anteriormente.

Como el derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II) y el derivado de ácido carboxílico (III) que se van a utilizar en la reacción de condensación, se pueden utilizar directamente compuestos disponibles comercialmente; sin embargo, se pueden sintetizar, por ejemplo, según los procedimientos de producción que se describirán a continuación.

Como la base que se va 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 que se va a utilizar en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles con respecto a 1 mol de un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5,0 moles.

5 Como el agente de condensación que se va 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'-etilcarbodiimida (EDC) o un clorhidrato de la misma, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-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 utilizan 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).

10 La cantidad del agente de condensación que se va a utilizar en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 10 moles con respecto a 1 mol de un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II) y, de forma más preferente, de 0,8 a 5,0 moles.

15 La cantidad del derivado de ácido carboxílico (III) que se va a utilizar en la reacción de condensación es, de forma preferente, de 0,5 a 3 moles con respecto a 1 mol de un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II) y, de forma más preferente, de 0,8 a 1,5 moles.

20 La reacción de condensación se realiza, en general, en un disolvente. Se selecciona de forma adecuada el disolvente que no inhibe la reacción. Como el disolvente, se puede mencionar, por ejemplo, una amina aromática, tal como piridina; un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éter, tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; 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 un disolvente mixto de los mismos. Cuando se selecciona como el disolvente una amina aromática, tal como piridina, se puede realizar una reacción de condensación en ausencia de una base.

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

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

## 2. Etapas de formación de la sal del derivado de amina cíclica (I):

35 Se pueden obtener sales aceptables farmacológicamente de un derivado de amina cíclica (I), por ejemplo, a través de una reacción de formación de sal que se realiza mezclando el derivado de amina cíclica (I) y un ácido.

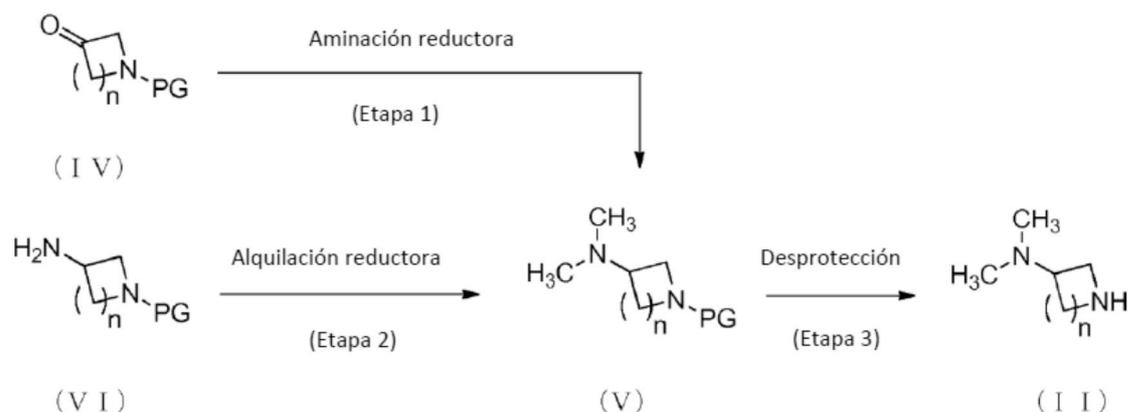
40 Como el ácido que se va a utilizar para una reacción de formación de sal, se puede mencionar, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico; y un ácido orgánico, tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico,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

45 Una reacción de formación de sal se realiza, en general, en un disolvente. Se selecciona de forma adecuada el disolvente que no inhibe la reacción. Como el disolvente, se puede mencionar, por ejemplo, un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o isopropanol; un éter, tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o etilenglicol dimetil éter; 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.

50

## 3. Procedimiento de producción del derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II):

[Fórmula 4]



5

en la que PG representa un grupo protector y n es el mismo que se definió anteriormente.

(Etapa 1)

10

Se puede obtener un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (V) mediante la reacción de aminación reductora entre un derivado de amina cetocíclica (IV) y una dimetilamina.

Como el derivado de amina cetocíclica (IV) que se va a utilizar como reacción de aminación reductora, se puede utilizar directamente un compuesto disponible comercialmente.

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

20 (Etapa 2)

Se puede obtener un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (V) mediante la reacción de alquilación reductora entre un derivado de amina 3-aminocíclica (VI) y formaldehído.

Como el derivado de amina 3-aminocíclica (VI) que se va a utilizar en la reacción de alquilación reductora, se puede utilizar directamente un compuesto disponible comercialmente.

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

30

(Etapa 3)

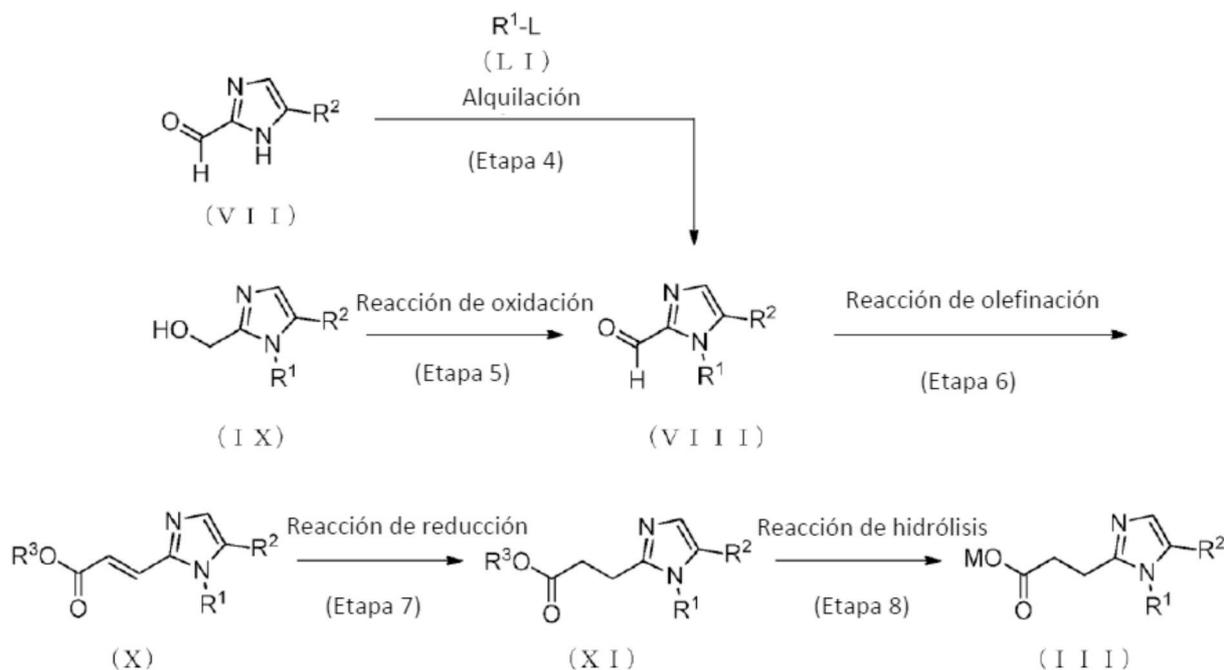
Se puede obtener un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (II) mediante desprotección de un derivado de amina 3-dimetilaminocíclica (V).

35

La eliminación de un grupo protector, que varía dependiendo del 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.

4. Procedimiento de producción para el derivado de ácido carboxílico (III):

[Fórmula 5]



5

en la que L representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo n-butilo, y otros símbolos de referencia individuales son los mismos que se definieron anteriormente.

10

(Etapa 4)

15

Se puede obtener un derivado de 2-formilimidazol (VIII) retirando un protón de un derivado de 2-formilimidazol (VII) con una base y aplicando, a continuación, un reactivo alquilante (LI) para realizar la reacción de alquilación.

Como el derivado de 2-formilimidazol (VII) que se va a utilizar en la reacción de alquilación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible comercialmente.

20

Como la base que se va a utilizar en la reacción de alquilación, se puede mencionar, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio; o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

25

La cantidad de la base que se va a utilizar en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3,0 moles con respecto a 1 mol de un derivado de 2-formilimidazol (VII) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2,0 moles.

30

La cantidad del reactivo alquilante (LI) que se va a utilizar en la reacción de alquilación es, de forma preferente, de 0,5 a 3,0 moles con respecto a 1 mol de un derivado de 2-formilimidazol (VII) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2,0 moles.

35

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

40

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

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

(Etapa 5)

Se puede obtener un derivado de 2-formilimidazol (VIII) mediante la reacción de oxidación de un derivado de alcohol (IX).

5 Como el derivado de alcohol (IX) que se va a utilizar en la reacción de oxidación, se puede utilizar directamente un compuesto disponible comercialmente; sin embargo, el derivado de alcohol (IX) se puede sintetizar mediante un procedimiento conocido.

10 Como el oxidante que se va a utilizar en la reacción de oxidación, se puede mencionar, por ejemplo, trióxido de azufre-piridina, dimetilsulfóxido activado o un reactivo Dess-Martin.

La cantidad del oxidante que se va a utilizar en la reacción de oxidación es, de forma preferente, de 0,5 a 3,0 moles con respecto a 1 mol de un derivado de alcohol (IX) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2,0 moles.

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

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

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

(Etapa 6)

30 Se puede obtener un derivado de éster de ácido acrílico (X) mediante la reacción de olefinación de un derivado de 2-formilimidazol (VIII).

35 Como el reactivo que se va a utilizar en la reacción de olefinación, se puede mencionar, por ejemplo, un reactivo de Wittig, tal como 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo, o un reactivo de Horner-Emmons, tal como dietilfosfonoacetato de etilo. Como el reactivo de Wittig o el reactivo de Horner-Emmons, se puede utilizar directamente un compuesto disponible comercialmente.

40 La cantidad del reactivo de Wittig o del reactivo de Horner-Emmons que se va a utilizar en la reacción de olefinación es, de forma preferente, de 0,5 a 3,0 moles con respecto a 1 mol de un derivado de 2-formilimidazol (VIII) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2,0 moles.

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

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

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

(Etapa 7)

55 Se puede obtener un derivado de éster (XI) mediante la reacción de reducción de un derivado de éster de ácido acrílico (X) en presencia de un catalizador de metal de transición bajo una atmósfera de hidrógeno.

60 Como el catalizador de metal de transición que se va a utilizar en la reacción de reducción, por ejemplo, se puede mencionar el paladio-carbono.

La cantidad del catalizador de metal de transición que se va a utilizar en la reacción de reducción es, de forma preferente, del 0,1 al 100 % en peso con respecto a un derivado de éster de ácido acrílico (X) y, de forma más preferente, del 1 al 50 % en peso.

65

La reacción de reducción se realiza, en general, en un disolvente. Se selecciona de forma adecuada el disolvente que no inhibe la reacción. Como el disolvente, se puede mencionar, por ejemplo, un hidrocarburo alifático, tal como heptano o hexano; o un alcohol alifático, tal como metanol, etanol o propanol. Se puede utilizar una mezcla de estos disolventes.

5 En la reacción de reducción, la temperatura de reacción es, de forma preferente, de 0 a 80 °C y, de forma más preferente, de 10 a 40 °C.

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

(Etapa 8)

15 Se puede obtener un derivado de ácido carboxílico (III) mediante la reacción de hidrólisis de un derivado de éster (XI).

Como la base que se va a utilizar en la reacción de hidrólisis, se puede mencionar, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

20 La cantidad de la base que se va a utilizar en la reacción de hidrólisis es, de forma preferente, de 0,5 a 3,0 moles con respecto a 1 mol de un derivado de éster (XI) y, de forma más preferente, de 0,8 a 2,0 moles.

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

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

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

35 La acción analgésica de un derivado de amina cíclica (I) o una sal aceptable farmacológicamente del mismo, en particular, el efecto terapéutico sobre el dolor neuropático, se puede evaluar mediante la utilización de un modelo animal adecuado. Como el modelo animal adecuado para el dolor neuropático, se puede mencionar, por ejemplo, un modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón o rata (Malmberg et al., Pain, vol. 76, pág. 215-222, 1998) o un modelo de ligadura del nervio espinal de ratón o rata (Kim et al., Pain, vol. 50, pág. 355-363, 1992).

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

45 Se puede utilizar un derivado de amina cíclica (I) o una sal aceptable farmacológicamente del mismo como agente analgésico, en particular, un agente terapéutico para el dolor neuropático, disponible para la administración a largo plazo porque se reducen los efectos adversos del sistema nervioso central.

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

55 El derivado de amina cíclica (I) o una sal aceptable farmacológicamente del mismo también es útil para el tratamiento del dolor agudo y crónico. El dolor agudo, en general, dura un periodo corto y se puede mencionar, por ejemplo, el dolor postoperatorio, el dolor después de una extracción dental o la neuralgia del trigémino. El dolor crónico se define como el dolor que, en general, dura de 3 a 6 meses e incluye dolor somatogénico y dolor psicogénico, y se pueden mencionar, por ejemplo, la artritis reumatoide crónica, la osteoartritis o la neuralgia posherpética.

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

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

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

15 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 fuera necesario, se puede realizar la producción añadiendo un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un agente disgregante, un agente edulcorante, un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante, que, en general, se utilizan en el sector de la formulación de fármacos.

20 Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, añadiendo 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 tensioactivo, un agente de suspensión o un emulsionante.

25 Como el excipiente, se pueden mencionar, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, gliciriza en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de calcio o sulfato de calcio.

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

Como el agente disgregante, se pueden mencionar, por ejemplo, almidón o carbonato de calcio.

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

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

40 Como el tensioactivo, se pueden mencionar, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitán o estearato de polioxilo 40.

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

Como el emulsionante, se pueden mencionar, por ejemplo, goma arábica, tragacanto, gelatina o polisorbato 80.

50 Cuando un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o una sal aceptable farmacológicamente 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, que se utilizan de forma general en el sector de la formulación de fármacos.

55 La dosis por día de un medicamento que contiene un derivado de amina cíclica (I) o una sal aceptable farmacológicamente del mismo como principio activo varía dependiendo, por ejemplo, del estado o el peso corporal del paciente o el tipo o la 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 una sal aceptable farmacológicamente del mismo que sirve como principio activo se incluye dentro del intervalo de 1 a 1.000 mg, y la administración se realiza, de forma preferente, 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 una sal aceptable farmacológicamente del mismo que sirve como principio activo, por ejemplo, en una inyección, se incluye dentro del intervalo de 0,01 a 100 mg por peso corporal (1 kg). La solución inyectable se administra, de forma preferente, por vía intravenosa.

65 Se puede utilizar un derivado de amina cíclica (I) o una sal aceptable farmacológicamente del mismo en combinación con otros agentes medicinales en una proporción de mezcla adecuada para complementar o potenciar un efecto terapéutico o profiláctico o reducir la dosis. En este caso, como los otros agentes medicinales, se pueden

5 mencionar, por ejemplo, un antidepresivo, tal como amitriptilina, milnaciprán o duloxetina; un ansiolítico, tal como alprazolam; un anticonvulsivo, tal como carbamazepina; un anestésico local, tal como la lidocaína; un agonista simpático, tal como adrenalina; un antagonista del receptor NMDA, tal como ketamina; un inhibidor de la transaminasa GABA, tal como valproato de sodio; un bloqueador de los canales de calcio, tal como pregabalina; un antagonista del receptor de serotonina, tal como risperidona; un potenciador de la función del receptor GABA, tal como diazepam; o un fármaco antiinflamatorio, tal como diclofenaco.

### Ejemplos

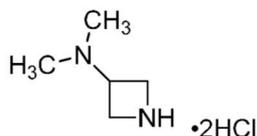
10 La presente invención se describirá en detalle, a continuación, con referencia a ejemplos y ejemplos de referencia; sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

15 En la siguiente descripción, los nombres de los disolventes que se muestran en los datos de RMN representan los disolventes utilizados en la medición. Los espectros de RMN a 400 MHz se midieron utilizando el espectrómetro de resonancia magnética nuclear (RMN) serie JNM-AL 400 (JEOL, Ltd.). Los desplazamientos químicos se expresan por  $\delta$  (unidad: ppm) utilizando tetrametilsilano como referencia, y las señales correspondientes, respectivamente, tienen los siguientes significados: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), sept (septuplete), m (multiplete), b (ancho), dd (doble doblete), dt (doble triplete), ddd (doble doble doblete), dc (doble cuadruplete), td (triple doblete) y tt (triple triplete). Los espectros de ESI-MS (Electrospray Ionization-Mass Spectrometry, ionización por electroespray-espectrometría de masas) se midieron utilizando Agilent Technologies serie 1200, G6130A (de Agilent Technology). Se utilizaron productos disponibles comercialmente para todos los disolventes. Para la cromatografía ultrarrápida, se utilizó YFLC W-prep2XY (de YAMAZEN).

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

30 (Ejemplo de referencia 1) Síntesis de clorhidrato de N,N-dimetilazetidín-3-amina:

[Fórmula 6]

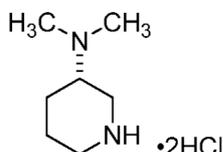


35 Una solución de dimetilamina en tetrahydrofurano (2,0 M, 0,185 ml, 3,65 mmol), ácido acético (0,017 ml, 0,292 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,232 g, 1,10 mmol) se añadieron a una solución de 3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 2,92 mmol) en diclorometano (12,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y, a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,232 g, 1,10 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 (0,464 g, 2,19 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se enfrió hasta 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 mediante cromatografía en columna (gel de sílice, cloroformo/metanol). Se añadió 1,4-dioxano (4,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 N, 4,04 ml, 16,2 mmol) al líquido de reacción a temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con hexano, se secó a temperatura ambiente para obtener un producto en bruto de clorhidrato de N,N-dimetilazetidín-3-amina como un sólido blanco.

50

(Ejemplo de referencia 2) Síntesis de clorhidrato de (S)-N,N-dimetilpiperidín-3-amina:

[Fórmula 7]

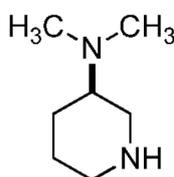


55

Una solución acuosa de formaldehído (35 %, 0,884 ml, 11,2 mmol), ácido acético (0,029 ml, 0,50 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,278 g, 1,31 mmol) se añadieron a una solución de (S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 2,50 mmol) en diclorometano (12,0 ml) a 0 °C. Después de agitar el líquido de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,278 g, 1,31 mmol) a 0 °C. Después de agitar el líquido de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,556 g, 2,62 mmol) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción y el líquido de reacción 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 mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol). Se añadió dietil éter (15,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 7,49 ml, 15,0 mmol) al líquido de reacción a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener un producto en bruto de clorhidrato de (S)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina.

(Ejemplo de referencia 3) Síntesis de (R)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina:

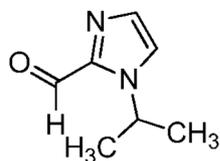
[Fórmula 8]



Una solución acuosa de formaldehído (37 %, 2,55 g, 31,5 mmol), ácido acético (0,086 ml, 1,50 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,00 g, 18,9 mmol) se añadieron a una solución de (R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 15,0 mmol) en diclorometano (30,0 ml) a 0 °C. Después de agitar el líquido de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,94 g, 18,6 mmol) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción y el líquido de reacción 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 purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol). Se añadió diclorometano (60,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. Se añadió ácido trifluoroacético (11,5 ml, 150 mmol) al líquido de reacción a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio al residuo resultante y el líquido de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de (R)-N,N-dimetilpiperidin-3-amina.

(Ejemplo de referencia 4) Síntesis de 1-isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

[Fórmula 9]



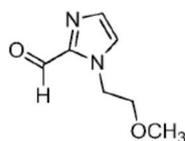
Se añadieron carbonato de potasio (0,863 g, 6,24 mmol) y 2-yodopropano (0,614 ml, 6,24 mmol) a una solución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (0,500 g, 5,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,2 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió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

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 5,48 (1H, quint, J = 6,4 Hz), 7,30 (1H, s), 7,33 (1H, s), 9,83 (1H, s).

ESI-MS:  $m/z = 139 (M+H)^+$ .

(Ejemplo de referencia 5) Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído:

5 [Fórmula 10]



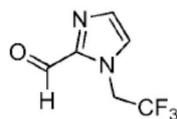
10 Se añadieron carbonato de potasio (1,44 g, 10,4 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,545 ml, 5,72 mmol) a una solución de 1H-imidazol-2-carbaldehído (0,500 g, 5,20 mmol) en N, N-dimetilformamida (5,2 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua destilada al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,113 g, 0,733 mmol, 14 %) como un sólido blanco.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 3,21 (3H, s), 3,61 (2H, d,  $J = 5,2$  Hz), 4,53 (2H, d,  $J = 5,2$  Hz), 7,27 (1H, s), 7,62 (1H, s), 9,69 (1H, s).

20 ESI-MS:  $m/z = 155 (M+H)^+$ .

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

25 [Fórmula 11]



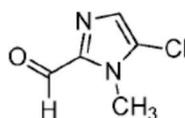
30 Se añadió un reactivo Dess-Martin (1,02 g, 2,40 mmol) a una solución de (1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)metanol (0,360 g, 2,00 mmol) en diclorometano (20,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,313 g, 1,76 mmol, 88 %) como un sólido blanco.

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,16 (2H, c,  $J = 8,0$  Hz), 7,25 (1H, b), 7,38 (1H, b), 9,83-9,85 (1H, m).

ESI-MS:  $m/z = 179 (M+H)^+$ .

(Ejemplo de referencia 7) Síntesis de 5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído:

40 [Fórmula 12]



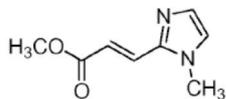
45 Se añadió un reactivo Dess-Martin (1,04 g, 2,46 mmol) a una solución de (5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol (0,300 g, 2,05 mmol) en diclorometano (20,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,289 g, 2,00 mmol, 98 %) como un sólido blanco.

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,97 (3H, s), 7,24 (1H, s), 9,70 (1H, s).

ESI-MS:  $m/z = 145 (M+H)^+$ .

(Ejemplo de referencia 8) Síntesis de (E)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo:

[Fórmula 13]



5

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

10

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,82 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,98 (1H, b), 7,16 (1H, b), 7,53 (1H, d, J = 15,6 Hz).

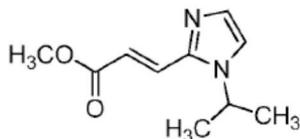
15

ESI-MS:  $m/z = 167$  (M+H) $^+$ .

(Ejemplo de referencia 9) Síntesis de (E)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo:

20

[Fórmula 14]



Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,932 g, 2,79 mmol) a una solución de 1-isopropil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,350 g, 2,53 mmol) en diclorometano (7,6 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con un disolvente mixto de n-hexano/diclorometano = 20/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener (E)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo (0,362 g, 1,86 mmol, 74 %) como un sólido blanco.

25

30

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,50 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,81 (3H, s), 4,62 (1H, quint, J = 6,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,10 (1H, b), 7,18 (1H, b), 7,56 (1H, d, J = 15,6 Hz).

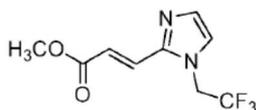
35

ESI-MS:  $m/z = 195$  (M+H) $^+$ .

(Ejemplo de referencia 10) Síntesis de (E)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo:

[Fórmula 15]

40



Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,640 g, 1,92 mmol) a una solución de 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,313 g, 1,76 mmol) en diclorometano (5,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con un disolvente mixto de n-hexano/diclorometano = 20/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener (E)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo (0,320 g, 1,37 mmol, 78 %) como un sólido blanco.

45

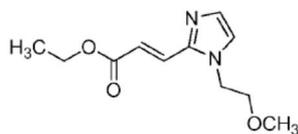
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,82 (3H, s), 4,56-4,64 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,10 (1H, b), 7,24 (1H, b), 7,44 (1H, d, J = 15,2 Hz).

50

ESI-MS:  $m/z = 235$  (M+H) $^+$ .

(Ejemplo de referencia 11) Síntesis de (E)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de etilo:

[Fórmula 16]



5

Se añadió dietilfosonoacetato de etilo (1,99 ml, 9,92 mmol) a una solución en suspensión de hidruro de sodio (0,455 g, 10,4 mmol, 55 %) en tetrahidrofurano (49,6 ml) con enfriamiento con hielo. Después de agitar el líquido de reacción a la misma temperatura durante 60 minutos, se añadió una solución de 1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,53 g, 9,92 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). 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 el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener de (E)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de etilo (1,80 g, 8,03 mmol, 81 %) como un aceite incoloro.

15

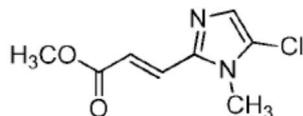
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,32 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,84 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,08 (1H, b), 7,16 (1H, b), 7,52 (1H, d, J = 15,4 Hz).

ESI-MS:  $m/z = 225$  (M+H) $^+$ .

20

(Ejemplo de referencia 12) Síntesis de (E)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo:

[Fórmula 17]



25

Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,738 g, 2,21 mmol) a una solución de 5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,289 g, 2,00 mmol) en diclorometano (6,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con un disolvente mixto de n-hexano/diclorometano = 20/1 y la solución de lavado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener (E)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo (0,312 g, 1,56 mmol, 78 %) como un sólido blanco.

30

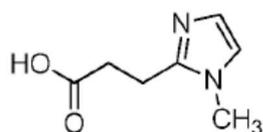
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,67-3,69 (3H, m), 3,80-3,82 (3H, m), 6,78-6,85 (1H, m), 7,08-7,10 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m).

35

ESI-MS:  $m/z = 201$  (M+H) $^+$ .

(Ejemplo de referencia 13) Síntesis de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico:

[Fórmula 18]



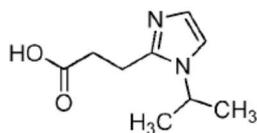
45

Se añadió paladio-carbono (10 % húmedo, 15 mg) a una solución de (E)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo (0,180 g, 1,08 mmol) en etanol (4,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (1,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo y el líquido de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 1,19 ml, 1,19 mmol) al líquido de reacción a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico.

50

(Ejemplo de referencia 14) Síntesis de ácido 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propanoico:

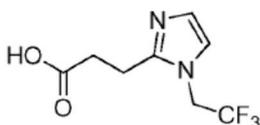
[Fórmula 19]



10 Se añadió paladio-carbono (10 % húmedo, 65 mg) a una solución de (E)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo (0,670 g, 3,71 mmol) en metanol (14,8 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (3,7 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo y el líquido de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 4,07 ml, 4,07 mmol) al líquido de reacción a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ácido 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propanoico.

15 (Ejemplo de referencia 15) Síntesis de ácido 3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico:

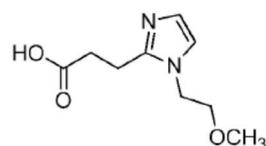
[Fórmula 20]



25 Se añadió paladio-carbono (10 % húmedo, 36 mg) a una solución de (E)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo (0,160 g, 0,683 mmol) en etanol (7,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (2,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. El líquido de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 2,05 ml, 2,05 mmol) al líquido de reacción a 0 °C y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir una solución acuosa 1,0 N de cloruro de hidrógeno al líquido de reacción para neutralizar, el líquido de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ácido 3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico.

30 (Ejemplo de referencia 16) Síntesis de ácido 3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propanoico:

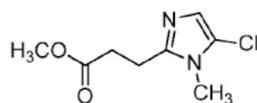
[Fórmula 21]



40 Se añadió paladio-carbono (10 % húmedo, 0,180 g) a una solución de (E)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)acrilato de etilo (1,80 g, 8,03 mmol) en metanol (32,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (8,0 ml) al residuo resultante a temperatura ambiente para disolver el residuo. El líquido de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 8,43 ml, 8,43 mmol) al líquido de reacción a la misma temperatura. La temperatura del líquido de reacción se elevó hasta temperatura ambiente y el líquido de reacción se agitó durante 3 horas. Después de añadir una solución acuosa 1,0 N de cloruro de hidrógeno al líquido de reacción para neutralizar, el líquido de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ácido 3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propanoico.

(Ejemplo de referencia 17) Síntesis de 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de metilo:

[Fórmula 22]



5

Se añadió óxido de platino (valencia IV, 0,027 g, 0,120 mmol) a una solución de (E)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo (0,240 g, 1,20 mmol) en etanol (12,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo) para obtener 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de metilo (0,104 g, 0,513 mmol, 43 %) como un sólido blanco.

10

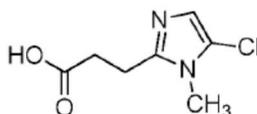
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,84-2,96 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,70 (3H, s), 6,84 (1H, s).

15

ESI-MS:  $m/z = 203$  (M+H) $^+$ .

(Ejemplo de referencia 18) Síntesis de ácido 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico:

[Fórmula 23]

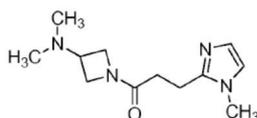


25

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N, 0,543 ml, 0,543 mmol) a una solución de 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de metilo (0,100 g, 0,493 mmol) en metanol (1,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir una solución acuosa 1,0 N de cloruro de hidrógeno al líquido de reacción para neutralizar, el líquido de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de ácido 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico.

(Ejemplo 1) Síntesis de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 24]



35

Se añadieron diisopropiletilamina (0,204 ml, 1,17 mmol), HBTU (0,177 g, 0,467 mmol) y clorhidrato de 3-(dimetilamino)azetidina (0,0674 g, 0,389 mmol) a una solución de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0600 g, 0,389 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente. 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0710 g, 0,300 mmol, 77 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 1) como un aceite incoloro.

40

45

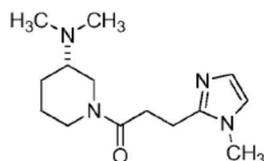
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16 (6H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,60 (3H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 6,78 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz).

50

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

(Ejemplo 2<sup>1</sup>) Síntesis de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 25]



5

Se añadieron diisopropiletilamina (0,204 ml, 1,17 mmol), HBTU (0,177 g, 0,467 mmol) y clorhidrato de (S)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0780 g, 0,389 mmol) a una solución de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0600 g, 0,389 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente. 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0860 g, 0,325 mmol, 84 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 2) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34-1,44 (2H, m), 1,92-2,24 (3H, m), 2,30 (6H, s), 2,40-2,57 (1H, m), 2,78-2,98 (5H, m), 3,60 (3H, s), 3,79-4,05 (1H, m), 4,44-4,67 (1H, m), 6,75-6,78 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m).

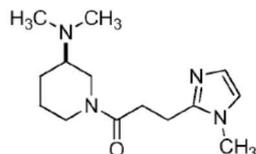
ESI-MS: m/z = 265 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 3<sup>2</sup>) Síntesis de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

25

[Fórmula 26]



Se añadieron (R)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0540 g, 0,425 mmol) y DMTMM (0,176 g, 0,638 mmol) a una solución de ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0980 g, 0,638 mmol) en metanol (4,3 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio al líquido de reacción y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, acetato de etilo/metanol) para obtener (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0594 g, 0,225 mmol, 53 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 3) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34-1,44 (2H, m), 1,92-2,24 (3H, m), 2,30 (6H, s), 2,40-2,57 (1H, m), 2,78-2,98 (5H, m), 3,60 (3H, s), 3,79-4,05 (1H, m), 4,44-4,67 (1H, m), 6,75-6,78 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m).

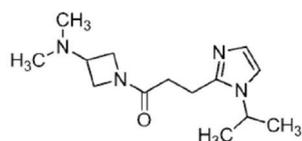
ESI-MS: m/z = 265 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>2</sup> fuera del alcance de la presente invención

45

(Ejemplo 4) Síntesis de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 27]



50

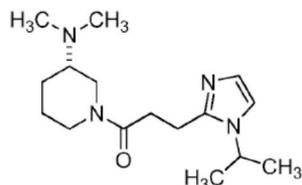
Se añadieron diisopropiletilamina (0,201 ml, 1,15 mmol), HBTU (0,175 g, 0,461 mmol) y clorhidrato de 3-(dimetilamino)azetidina (0,0665 g, 0,384 mmol) a una solución de ácido 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0700 g, 0,384 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente. El líquido de 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0820 g, 0,310 mmol, 81 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 4) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38-1,42 (6H, m), 2,16 (6H, s), 2,67-2,72 (2H, m), 2,93-3,09 (3H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,95-4,02 (2H, m), 4,12-4,18 (1H, m), 4,39-4,47 (1H, m), 6,89-6,91 (1H, m), 6,94-6,95 (1H, m)

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

(Ejemplo 5<sup>3</sup>) Síntesis de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 28]



Se añadieron diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol), HBTU (0,0499 g, 0,132 mmol) y clorhidrato de (S)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0221 g, 0,110 mmol) a una solución de ácido 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0200 g, 0,110 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente. 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0268 g, 0,0916 mmol, 84 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 5) como un aceite incoloro.

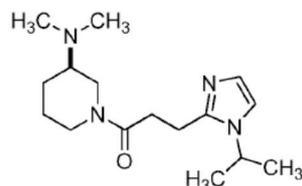
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39-1,44 (6H, m), 1,68-1,83 (3H, m), 1,98-2,60 (9H, m), 2,80-3,05 (5H, m), 3,84-4,09 (1H, m), 4,40-4,71 (2H, m), 6,89-6,96 (2H, m).

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

<sup>3</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 6<sup>4</sup>) Síntesis de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 29]



Se añadieron diisopropiletilamina (0,173 ml, 0,988 mmol), HBTU (0,150 g, 0,395 mmol) y (R)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0422 g, 0,329 mmol) a una solución de ácido 3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0600 g, 0,329 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente. 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0820 g, 0,280 mmol, 85 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 6) como un aceite incoloro.

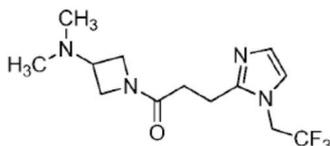
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39-1,44 (6H, m), 1,68-1,83 (3H, m), 1,98-2,60 (9H, m), 2,80-3,05 (5H, m), 3,84-4,09 (1H, m), 4,40-4,71 (2H, m), 6,89-6,96 (2H, m).

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

5 <sup>4</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 7) Síntesis de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

10 [Fórmula 30]



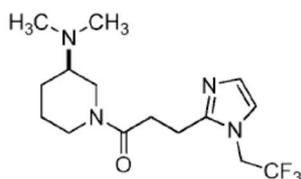
15 Se añadieron diisopropiletilamina (0,284 ml, 1,62 mmol), HBTU (0,246 g, 0,649 mmol) y clorhidrato de 3-(dimetilamino)azetidina (0,0934 g, 0,540 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,120 g, 0,540 mmol) en cloroformo (6,0 ml) a temperatura ambiente. 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,150 g, 0,493 mmol, 91 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 7) como un aceite incoloro.

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16 (6H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,93-3,10 (3H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 3,92-3,98 (2H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 4,56-4,68 (2H, m), 6,87-6,89 (1H, m), 6,98-7,00 (1H, m).

ESI-MS:  $m/z = 305$  (M+H) $^+$ .

30 (Ejemplo 8<sup>5</sup>) Síntesis de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 31]



35 Se añadieron diisopropiletilamina (0,142 ml, 0,810 mmol), HBTU (0,123 g, 0,324 mmol) y (R)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0346 g, 0,270 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0600 g, 0,270 mmol) en cloroformo (3,0 ml) a temperatura ambiente. 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0790 g, 0,238 mmol, 88 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 8) como un aceite incoloro.

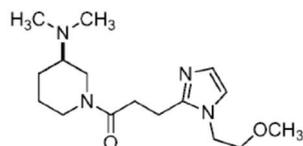
40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32-1,45 (2H, m), 1,65-1,85 (1H, m), 2,02-2,21 (2H, m), 2,29-2,31 (6H, m), 2,40-2,56 (1H, m), 2,78-3,00 (5H, m), 3,74-4,01 (1H, m), 4,38-4,75 (3H, m), 6,85-6,88 (1H, m), 6,96-6,98 (1H, m).

ESI-MS:  $m/z = 333$  (M+H) $^+$ .

50 <sup>5</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 9<sup>6</sup>) Síntesis de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 32]



5

Se añadieron diisopropiletilamina (0,222 ml, 1,27 mmol), HBTU (0,361 g, 0,953 mmol) y (R)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0810 g, 0,635 mmol) a una solución de ácido 3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,126 g, 0,635 mmol) en cloroformo (6,4 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio al líquido de reacción y el líquido de reacción 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 mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,165 g, 0,536 mmol, 84 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 9) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37-1,45 (2H, m), 1,75-1,81 (1H, m), 2,00-2,20 (2H, m), 2,31-2,33 (6H, m), 2,43-2,57 (1H, m), 2,81-3,02 (5H, m), 3,32 (3H, s), 3,59-3,62 (2H, m), 3,84-4,11 (3H, m), 4,49-4,69 (1H, m), 6,89-6,93 (2H, m).

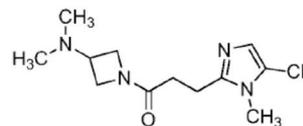
ESI-MS: m/z = 309 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>6</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 10) Síntesis de 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)propan-1-ona:

25

[Fórmula 33]



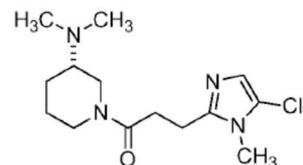
Se añadieron diisopropiletilamina (0,146 ml, 0,834 mmol), HBTU (0,158 g, 0,417 mmol) y clorhidrato de 3-(dimetilamino)azetidina (0,0457 g, 0,264 mmol) a una solución de ácido 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0524 g, 0,278 mmol) en cloroformo (2,8 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio al líquido de reacción y el líquido de reacción 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 mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, acetato de etilo/metanol) para obtener 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)propan-1-ona (0,0656 g, 0,242 mmol, 87 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 10) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,17 (6H, s), 2,56-2,69 (2H, m), 2,87-3,00 (2H, m), 3,03-3,09 (3H, m), 3,53 (3H, s), 3,81 (1H, dd, J = 9,9, 5,2 Hz), 3,95-4,01 (2H, m), 4,13-4,17 (1H, m), 6,83 (1H, s).

ESI-MS: m/z = 271 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 11<sup>7</sup>) Síntesis de (S)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:

[Fórmula 34]



50

Se añadieron diisopropiletilamina (0,233 ml, 1,34 mmol), HBTU (0,253 g, 0,668 mmol) y clorhidrato de (S)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0900 g, 0,445 mmol) a una solución de ácido 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-

il)propanoico (0,0840 g, 0,445 mmol) en cloroformo (5,0 ml) a temperatura ambiente. 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 el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, cloroformo/metanol) para obtener (S)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0800 g, 0,268 mmol, 60 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 11) como un aceite incoloro.

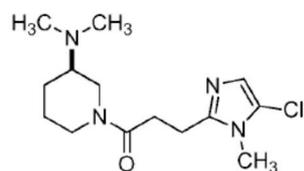
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30-1,48 (2H, m), 1,68-1,84 (1H, m), 1,92-2,22 (2H, m), 2,28-2,31 (6H, m), 2,40-2,58 (1H, m), 2,77-3,00 (5H, m), 3,51-3,54 (3H, m), 3,75-4,02 (1H, m), 4,42-4,64 (1H, m), 6,80 (1H, s)

ESI-MS:  $m/z = 299$  (M+H) $^+$ .

<sup>7</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 12<sup>8</sup>) Síntesis de (R)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:

[Fórmula 35]



Se añadieron diisopropiletilamina (0,0863 ml, 0,494 mmol), HBTU (0,141 g, 0,371 mmol) y (R)-3-(dimetilamino)piperidina (0,0301 g, 0,235 mmol) a una solución de ácido 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico (0,0466 g, 0,247 mmol) en cloroformo (2,5 ml) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio al líquido de reacción y el líquido de reacción 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 mediante cromatografía en columna (gel de NH-sílice, acetato de etilo/metanol) para obtener (R)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0585 g, 0,196 mmol, 79 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 12) como un sólido blanco.

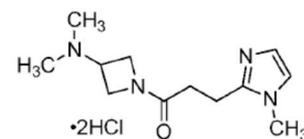
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30-1,48 (2H, m), 1,68-1,84 (1H, m), 1,92-2,22 (2H, m), 2,28-2,31 (6H, m), 2,40-2,58 (1H, m), 2,77-3,00 (5H, m), 3,51-3,54 (3H, m), 3,75-4,02 (1H, m), 4,42-4,64 (1H, m), 6,80 (1H, s)

ESI-MS:  $m/z = 299$  (M+H) $^+$ .

<sup>8</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 13) Síntesis de clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propan-1-ona:

[Fórmula 36]



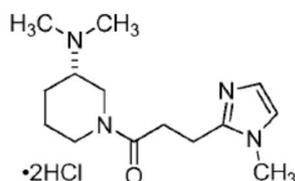
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,391 ml, 0,781 mmol) a una solución de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propan-1-ona (0,0710 g, 0,300 mmol) en dietil éter (3,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propan-1-ona (0,0831 g, 0,269 mmol, 90 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 13) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2,74-2,80 (2H, m), 2,89 (6H, s), 3,21-3,28 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,12-4,28 (2H, m), 4,32-4,50 (2H, m), 4,57-4,66 (1H, m), 7,28-7,36 (2H, m).

ESI-MS: como 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propan-1-ona:  $m/z = 237$  (M+H) $^+$ .

(Ejemplo 14<sup>9</sup>) Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

5 [Fórmula 37]



10 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,423 ml, 0,846 mmol) a una solución de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0860 g, 0,325 mmol) en dietil éter (3,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0576 g, 0,171 mmol, 53 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 14) como un sólido blanco.

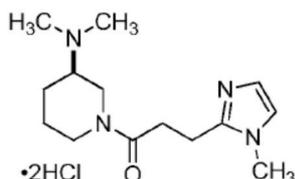
15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,60-1,73 (1H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,92-3,09 (8H, m), 3,20-3,44 (5H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,15-4,35 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m).

20 ESI-MS: como (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z = 265 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>9</sup> fuera del alcance de la presente invención

25 (Ejemplo 15<sup>10</sup>) Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 38]



30 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,281 ml, 0,562 mmol) a una solución de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0594 g, 0,225 mmol) en dietil éter (2,3 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0492 g, 0,146 mmol, 65 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 15) como un sólido blanco.

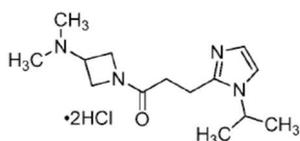
35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,60-1,73 (1H, m), 1,85-1,98 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,92-3,09 (8H, m), 3,20-3,44 (5H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,15-4,35 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m).

40 ESI-MS: como (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z = 265 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>10</sup> fuera del alcance de la presente invención

45 (Ejemplo 16) Síntesis de clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 39]



50

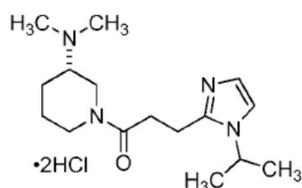
Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,393 ml, 0,787 mmol) a una solución de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0820 g, 0,310 mmol) en dietil éter (3,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0942 g, 0,279 mmol, 90 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 16) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,47-1,51 (6H, m), 2,74-2,80 (2H, m), 2,88 (6H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 4,13-4,24 (2H, m), 4,33-4,48 (2H, m), 4,58-4,74 (2H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,49-7,51 (1H, m).

ESI-MS: como 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z = 265 (M+H)<sup>+</sup>.

(Ejemplo 17<sup>11</sup>) Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 40]



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,401 ml, 0,801 mmol) a una solución de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0900 g, 0,308 mmol) en dietil éter (3,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0840 g, 0,230 mmol, 75 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 17) como un sólido blanco.

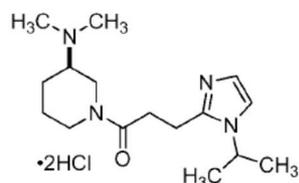
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,48-1,70 (8H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,12-2,28 (1H, m), 2,89-3,12 (8H, m), 3,24-3,45 (5H, m), 3,71-3,82 (1H, m), 4,14-4,36 (1H, m), 7,35 (1H, b), 7,50 (1H, b).

ESI-MS: como (S)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z = 293 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>11</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 18<sup>12</sup>) Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 41]



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,365 ml, 0,730 mmol) a una solución de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0820 g, 0,280 mmol) en dietil éter (3,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidín-1-il)-3-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0625 g, 0,171 mmol, 61 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 18) como un sólido blanco.

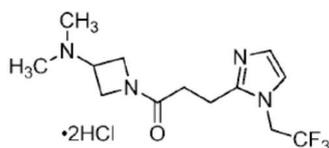
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,48-1,70 (8H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,12-2,28 (1H, m), 2,89-3,12 (8H, m), 3,24-3,45 (5H, m), 3,71-3,82 (1H, m), 4,14-4,36 (1H, m), 7,35 (1H, b), 7,50 (1H, b).

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

<sup>12</sup> fuera del alcance de la presente invención

- 5 (Ejemplo 19) Síntesis de clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 42]



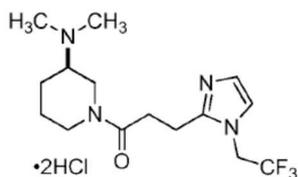
- 10 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,650 ml, 1,30 mmol) a una solución de 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,150 g, 0,493 mmol) en dietil éter (6,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,137 g, 0,363 mmol, 74 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 19) como un sólido blanco.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 2,77-2,84 (2H, m), 2,89 (6H, s), 3,27-3,33 (2H, m), 4,13-4,26 (2H, m), 4,32-4,47 (2H, m), 4,57-4,64 (1H, m), 5,08-5,16 (2H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m).

ESI-MS: como 1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:  $m/z = 305 (M+H)^+$ .

- 25 (Ejemplo 20<sup>13</sup>) Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 43]



- 35 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,309 ml, 0,618 mmol) a una solución de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0790 g, 0,238 mmol) en dietil éter (3,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,0349 g, 0,0861 mmol, 36 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 20) como un sólido blanco.

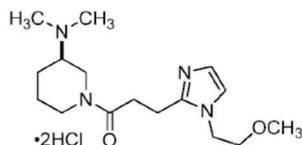
- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1,42-1,70 (1H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,12-2,27 (1H, m), 2,87-2,94 (6H, m), 3,04-3,14 (2H, m), 3,23-3,42 (5H, m), 3,70-3,78 (1H, m), 4,12-4,32 (1H, m), 5,10-5,18 (2H, m), 7,43-7,45 (1H, m), 7,52-7,54 (1H, m).

- 45 ESI-MS: como (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:  $m/z = 333 (M+H)^+$ .

<sup>13</sup> fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 21<sup>14</sup>) Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona:

[Fórmula 44]



10 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,670 ml, 1,34 mmol) a una solución de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,165 g, 0,536 mmol) en dietil éter (10,7 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona (0,177 g, 0,463 mmol, 86 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 21) como un sólido blanco.

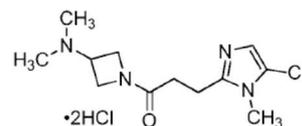
15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,44-1,68 (1H, m), 1,74-1,93 (2H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,89-2,93 (6H, m), 3,00-3,08 (2H, m), 3,23-3,41 (8H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,82-3,85 (2H, m), 4,14-4,30 (1H, m), 4,36-4,38 (2H, m), 7,33-7,34 (1H, m), 7,40-7,42 (1H, m).

20 ESI-MS: como (R)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-3-(1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)propan-1-ona: m/z = 309 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>14</sup> fuera del alcance de la presente invención

25 (Ejemplo 22) Síntesis de clorhidrato de 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)propan-1-ona:

[Fórmula 45]



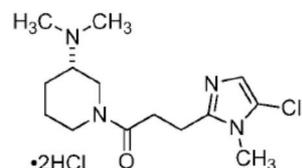
35 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,302 ml, 0,605 mmol) a una solución de 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)propan-1-ona (0,0655 g, 0,242 mmol) en dietil éter (4,8 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)propan-1-ona (0,064 g, 0,186 mmol, 77 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 22) como un sólido blanco.

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 2,78 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,92 (6H, s), 3,26 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,77 (3H, s), 4,17-4,28 (2H, m), 4,37-4,41 (1H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 7,44 (1H, s).

ESI-MS: como 3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)propan-1-ona: m/z = 271 (M+H)<sup>+</sup>.

45 (Ejemplo 23<sup>15</sup>) Síntesis de clorhidrato de (S)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:

[Fórmula 46]



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,348 ml, 0,696 mmol) a una solución de (S)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0800 g, 0,268 mmol) en dietil éter (1,0 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter (3,0 ml) y se secó a temperatura ambiente durante 36 horas para obtener clorhidrato de (S)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0512 g, 0,138 mmol, 51 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 23) como un sólido blanco.

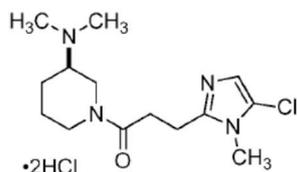
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1,60-1,71 (1H, m), 1,78-1,96 (2H, m), 2,14-2,28 (1H, m), 2,89-2,96 (6H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,23-3,44 (5H, m), 3,70-3,80 (4H, m), 4,20-4,33 (1H, m), 7,43 (1H, s).

ESI-MS: como (S)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:  $m/z = 299$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$^{15}$  fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 24 $^{16}$ ) Síntesis de clorhidrato de (R)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:

[Fórmula 47]



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2,0 N, 0,245 ml, 0,489 mmol) a una solución de (R)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0585 g, 0,196 mmol) en dietil éter (3,9 ml) a 0 °C. El líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco precipitado se filtró y se recogió, se lavó con dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de (R)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,0644 g, 0,173 mmol, 88 %) (en lo sucesivo, denominado el compuesto del ejemplo 24) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1,60-1,71 (1H, m), 1,78-1,96 (2H, m), 2,14-2,28 (1H, m), 2,89-2,96 (6H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,23-3,44 (5H, m), 3,70-3,80 (4H, m), 4,20-4,33 (1H, m), 7,43 (1H, s).

ESI-MS: como (R)-3-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona:  $m/z = 299$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$^{16}$  fuera del alcance de la presente invención

(Ejemplo 25) Efecto sobre el modelo de ligadura parcial del nervio ciático de ratón:

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

#### 1. Procedimiento experimental

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

Se anestesiaron ratones Slc:ICR (5 semanas de edad, machos; de Japan SLC, 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 fuertemente tres veces con sutura de seda de 8-0 (de NATSUME SEISAKUSHO CO., LTD.) bajo un microscopio estereoscópico, de modo que sólo la mitad del grosor del nervio quedó atrapado en la ligadura. Un grupo de ratones tratados de este modo fue designado como grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Un grupo de ratones cuyo nervio ciático fue expuesto y no ligado fue designado como grupo de cirugía simulada.

La evaluación del dolor neuropático (en lo sucesivo, denominada prueba de von Frey) se realizó de la siguiente manera. Los ratones se acondicionaron durante, como mínimo, una hora 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) que ejercía una presión de 0,16 g, los ratones fueron sometidos a un estímulo táctil mecánico aplicando el filamento a la superficie plantar de la pata trasera derecha 3 veces, cada uno durante 3 segundos, con un intervalo de 3 segundos. Se puntuó la respuesta de retirada observada durante cada estímulo táctil mecánico (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 ("flinching") (agitación de las patas de forma rápida y continua) ni lameteo ("licking") (lameteo de las patas) en respuesta a la estimulación; 3, mostró una respuesta de retirada rápida con estremecimiento y/o lameteo, y la suma de las puntuaciones obtenidas en las pruebas por triplicado (en lo sucesivo, denominada la puntuación total) se utilizaron como índice de dolor.

Siete días después de la cirugía de ligadura del nervio ciático, se disolvieron los compuestos de los ejemplos 13 a 24 (de 0,3 a 10 mg/kg para los compuestos de los ejemplos 13 a 15 y 22 a 24 y 10 mg/kg para los compuestos de los ejemplos 16 a 21) o pregabalina como control positivo (10 mg/kg; Bosche Scientific) en agua destilada y se administraron por vía oral a ratones del grupo de ligadura parcial del nervio ciático. Los grupos de ratones de ligadura parcial del nervio ciático a los que se les administraron por separado los compuestos de los ejemplos 13 a 24 se designaron como grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 13"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 14"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 15"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 16"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 17"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 18"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 19"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 20"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 21"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 22"; grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 23"; y grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 24", respectivamente. El grupo de ratones de ligadura parcial del nervio ciático al que se le administró pregabalina se designó como 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 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 grupo de "cirugía simulada + agua destilada".

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

## 2. Resultados

Los resultados se muestran en las figuras 1 a 12. En las figuras, el eje vertical representa la puntuación total (valor promedio  $\pm$  error estándar;  $n =$  de 4 a 6 en las figuras 1 a 12) en la prueba de von Frey. El valor numérico más alto indica un dolor más fuerte. El eje horizontal representa el tiempo (h) después de la administración de un compuesto de prueba. La eficacia se evaluó estadísticamente mediante una prueba de la  $t$  para datos independientes de múltiples muestras (corregida por Dunnett) (figuras 1 a 3 y 10 a 12) o una prueba de la  $t$  para datos independientes de dos muestras (figuras 4 a 9) utilizando el grupo de "ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" ("ligadura parcial del nervio ciático + agua destilada" en las figuras) de cada tiempo de medición como 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 de la prueba de von Frey, la administración oral del compuesto del ejemplo 13 a 24 ("ligadura parcial del nervio ciático + el compuesto del ejemplo 13 a 24" en las figuras) mostró una acción analgésica estadísticamente significativa similar al control positivo, pregabalina ("ligadura parcial del nervio ciático + pregabalina" en las figuras).

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

### Aplicabilidad industrial

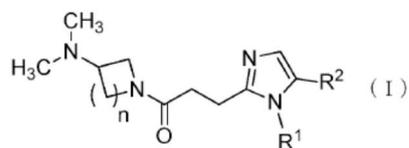
El derivado de amina cíclica de la presente invención o una sal aceptable farmacológicamente del mismo se puede utilizar como medicamento para los síntomas del dolor, dado que puede mostrar una acción analgésica contra el dolor, en particular, el dolor neuropático.

## REIVINDICACIONES

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

5

[Fórmula 1]



10 en la que n representa 1, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituido, sustituido con uno o más átomos de halógeno o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

15 2. Derivado de amina cíclica o sal aceptable farmacológicamente del mismo, según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro.

3. Derivado de amina cíclica o sal aceptable farmacológicamente del mismo, según la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

20 4. Medicamento que comprende el derivado de amina cíclica o la sal aceptable farmacológicamente del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como principio activo.

25 5. Agente analgésico que comprende el derivado de amina cíclica o la sal aceptable farmacológicamente del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como principio activo.

6. Agente terapéutico para el dolor neuropático que comprende el derivado de amina cíclica o la sal aceptable farmacológicamente del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como principio activo.

30 7. Derivado de amina cíclica o sal aceptable farmacológicamente del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la utilización como medicamento.

8. Derivado de amina cíclica o sal aceptable farmacológicamente del mismo, según la reivindicación 7, para la utilización como medicamento para el tratamiento del dolor.

35 9. Derivado de amina cíclica o sal aceptable farmacológicamente del mismo, según la reivindicación 7 u 8, para la utilización como medicamento para el tratamiento del dolor neuropático.

Fig. 1

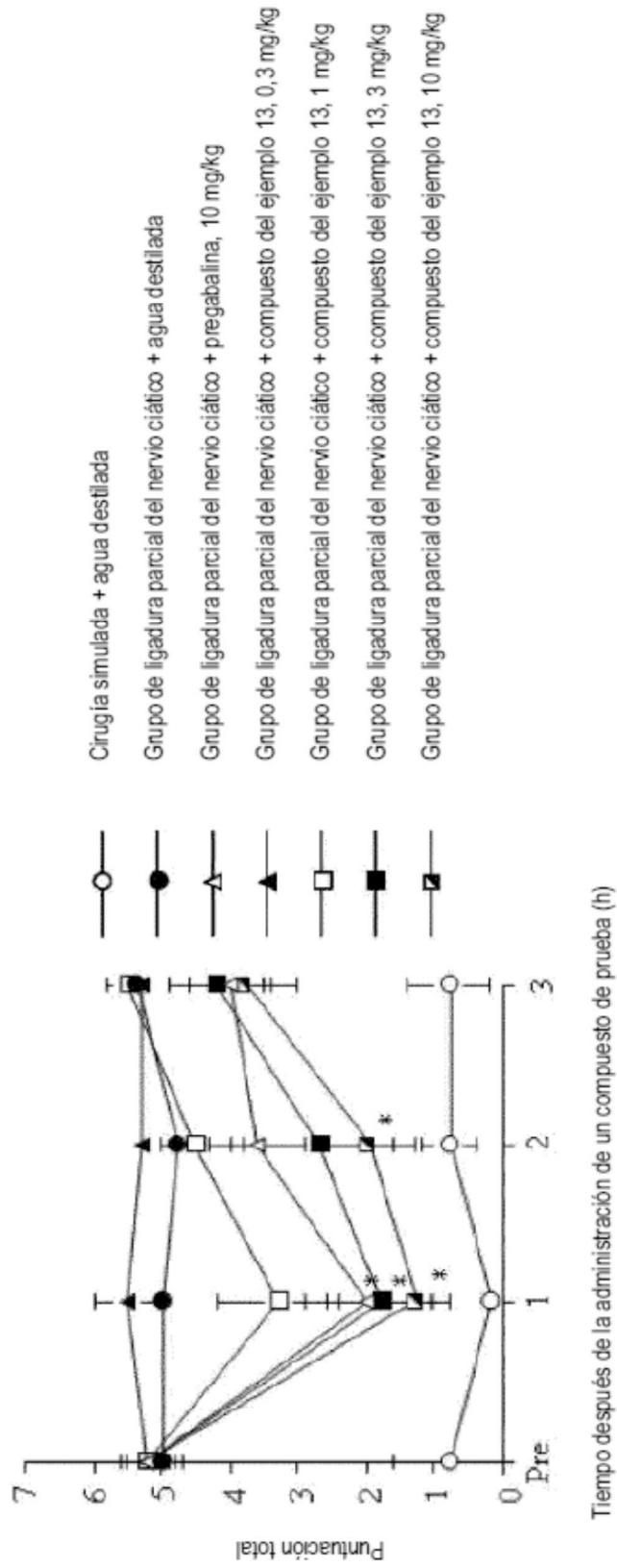


Fig. 2

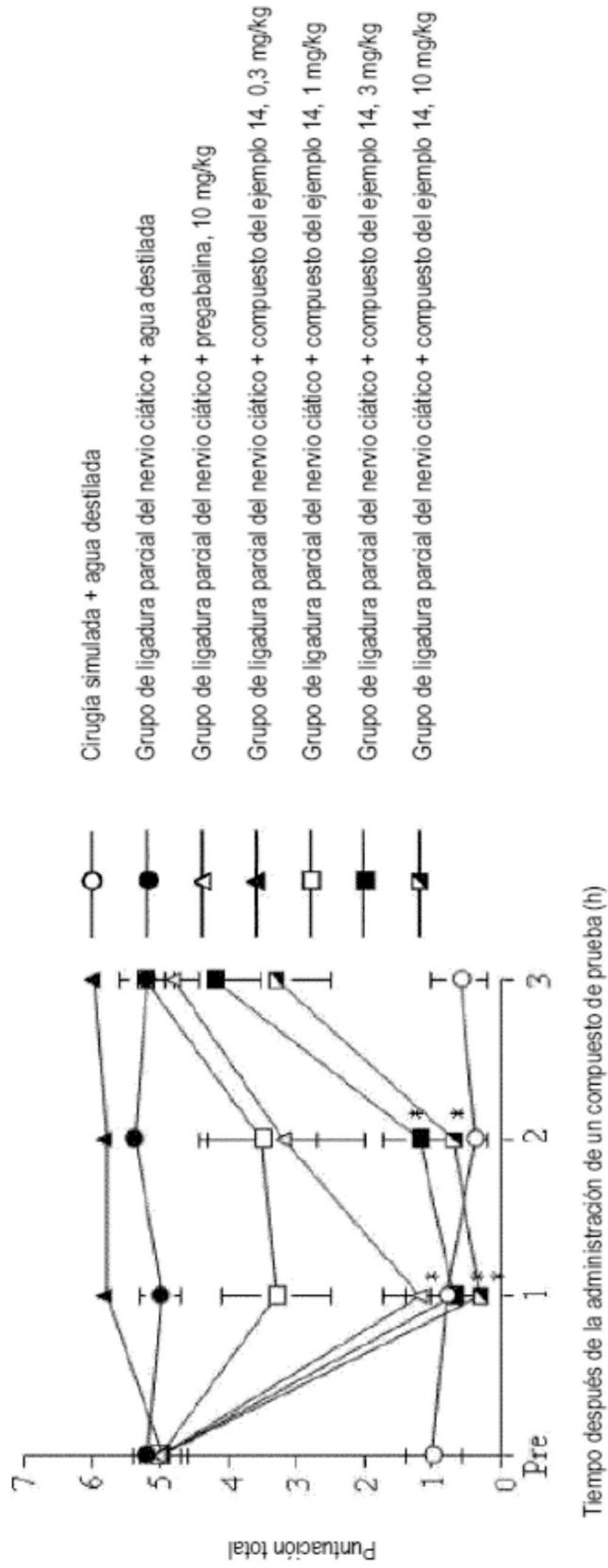


Fig. 3

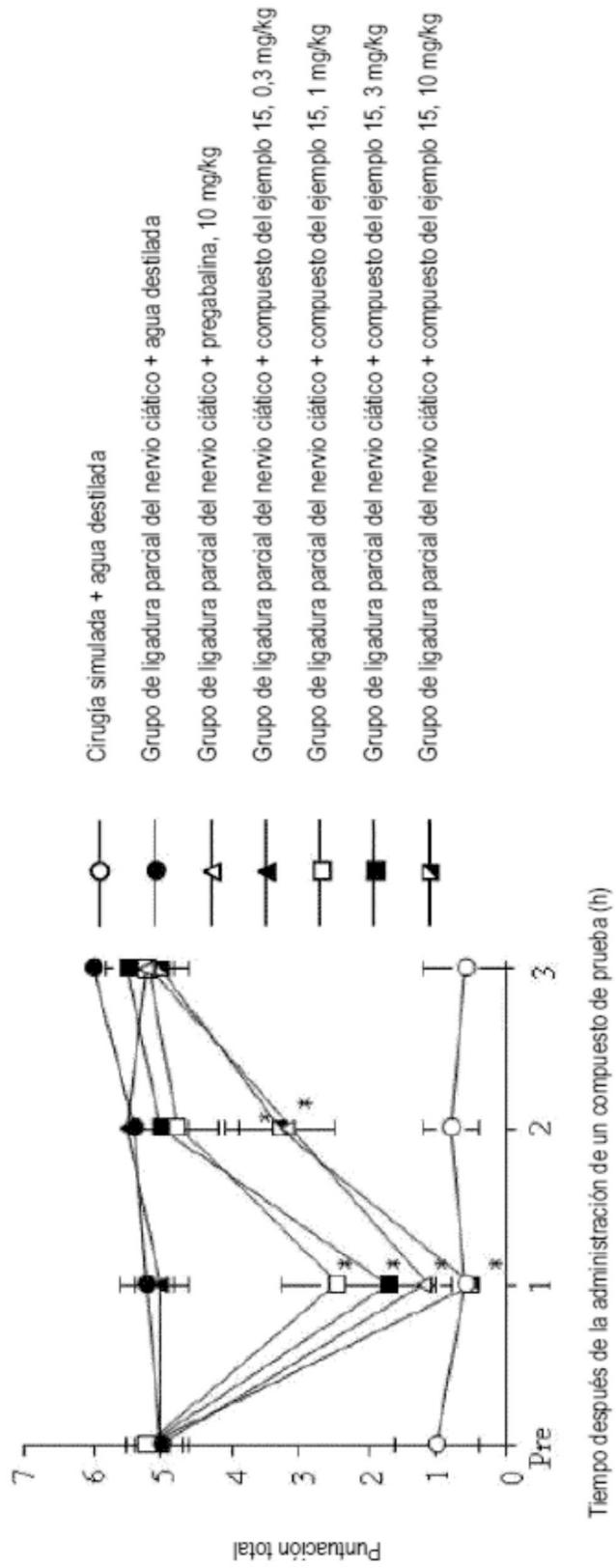


Fig. 4

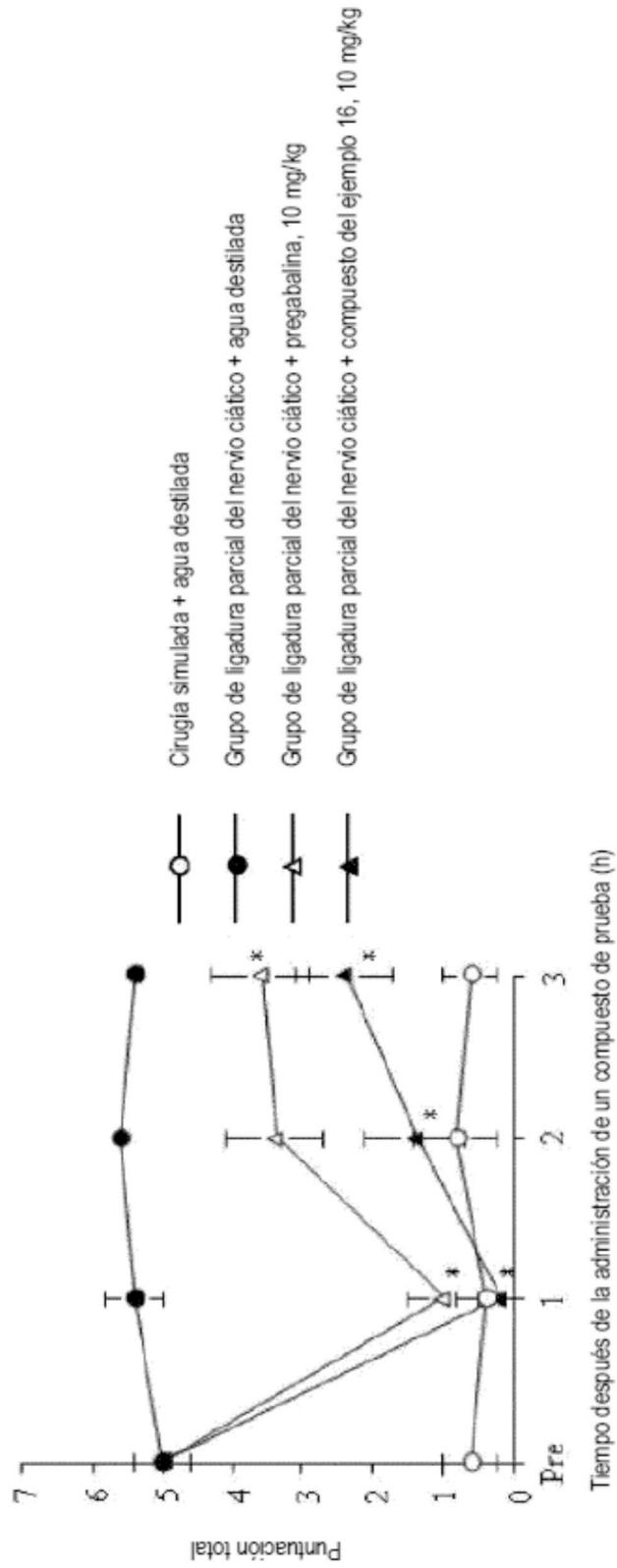


Fig. 5

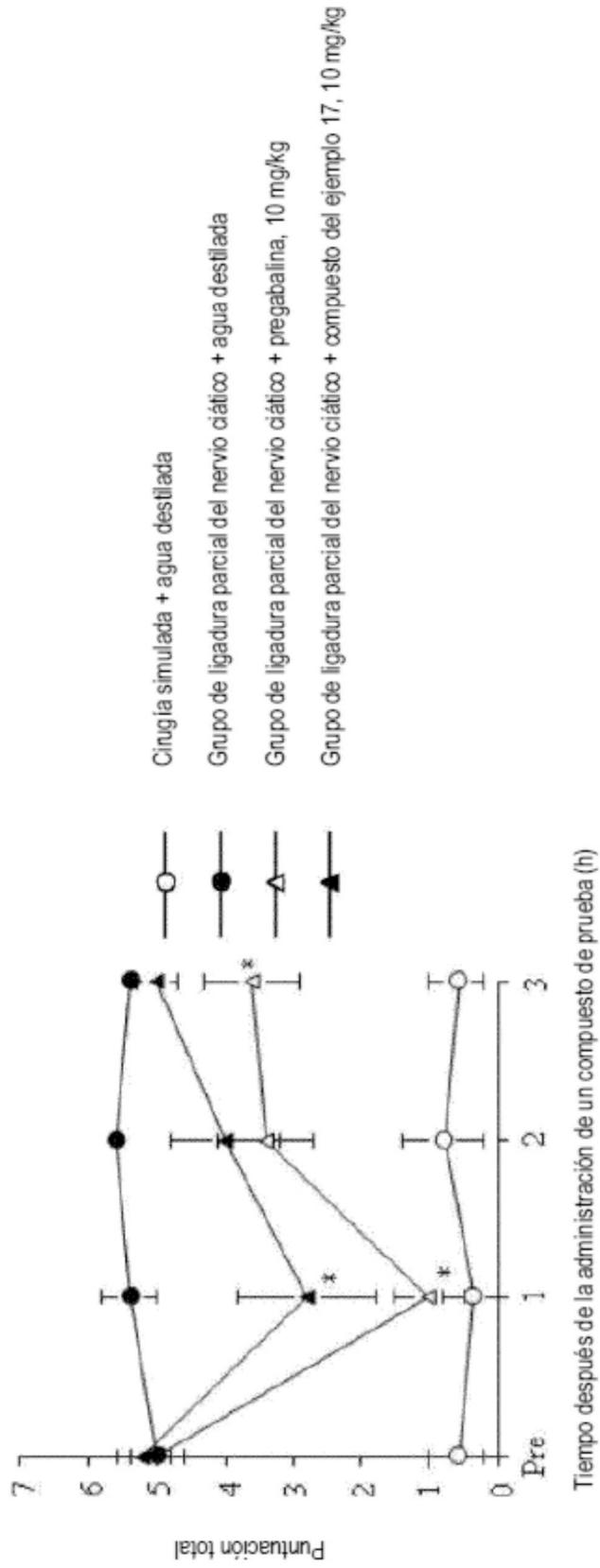


Fig. 6

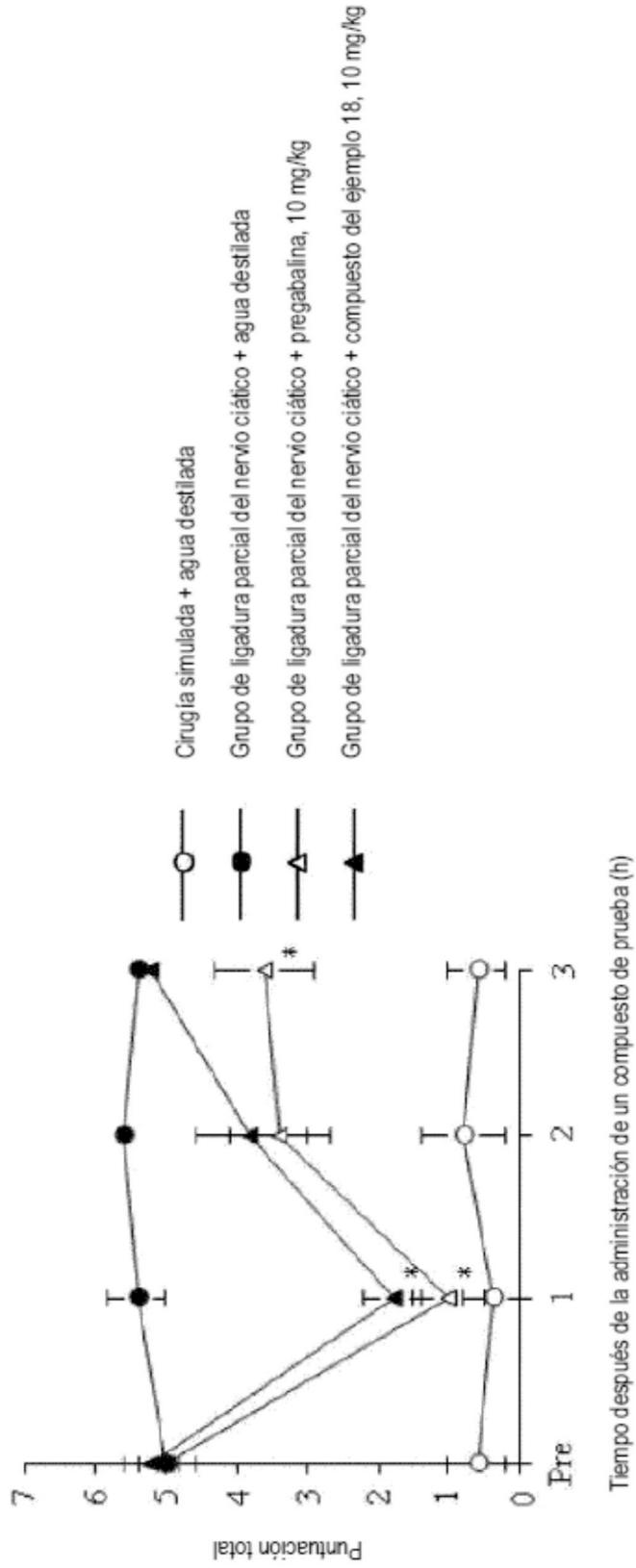


Fig. 7

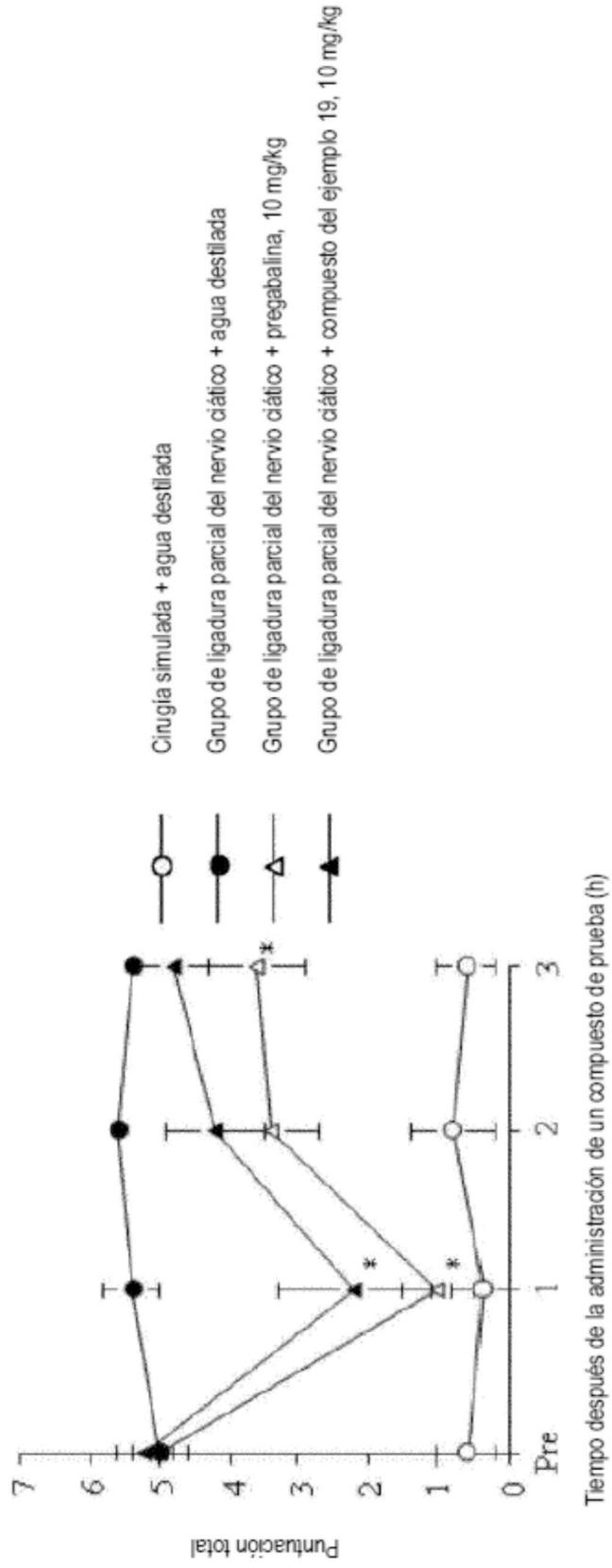


Fig. 8

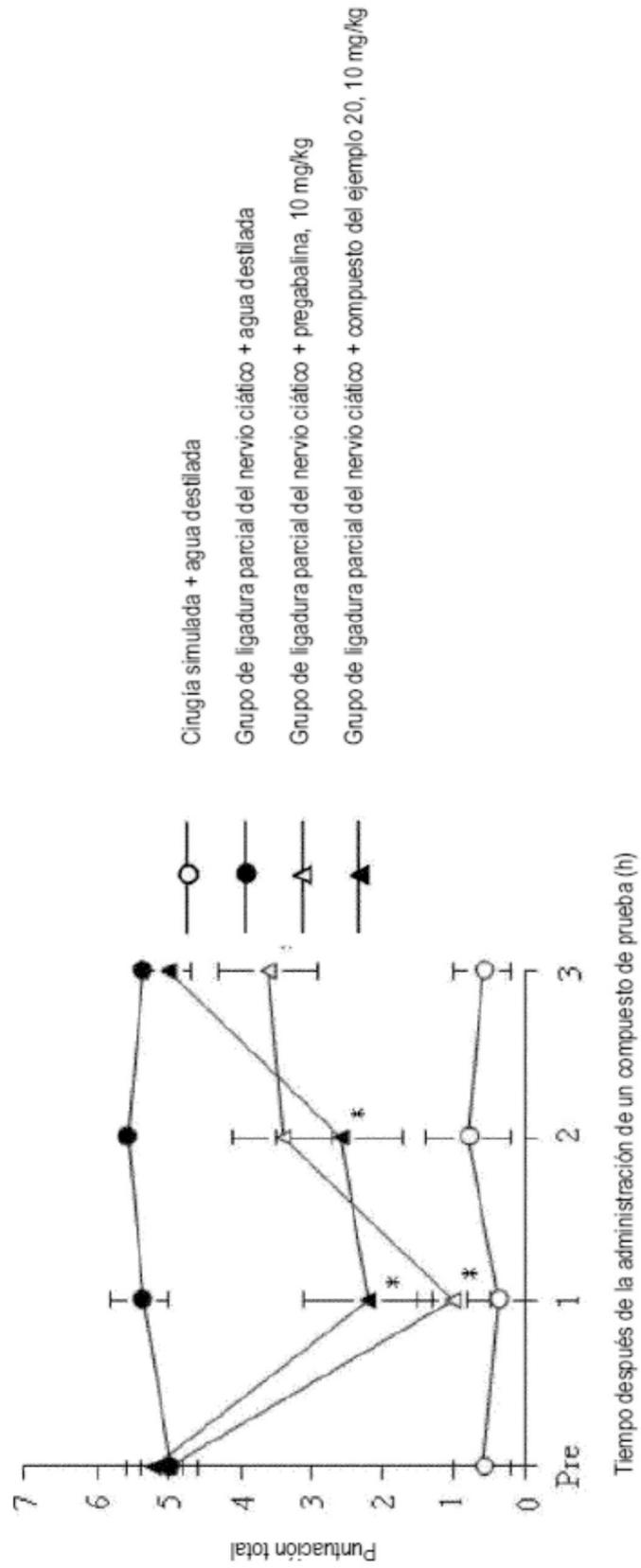


Fig. 9

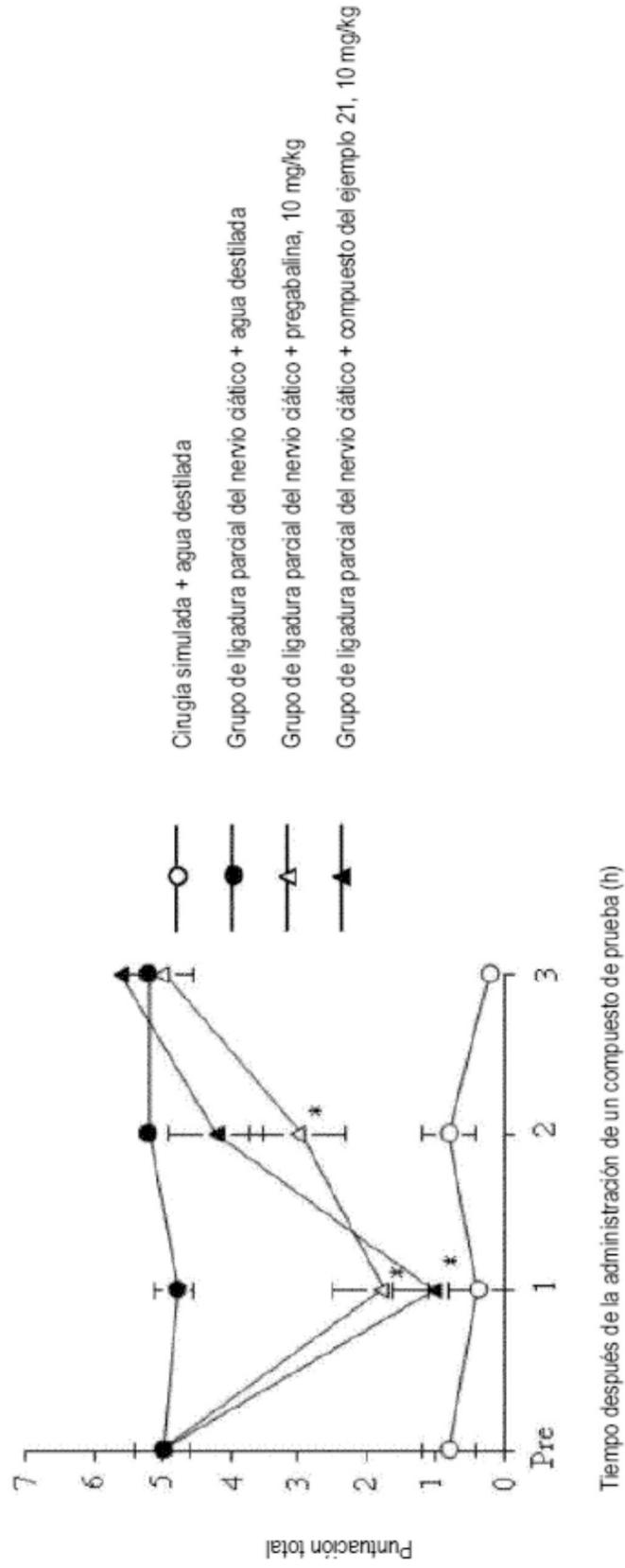


Fig. 10

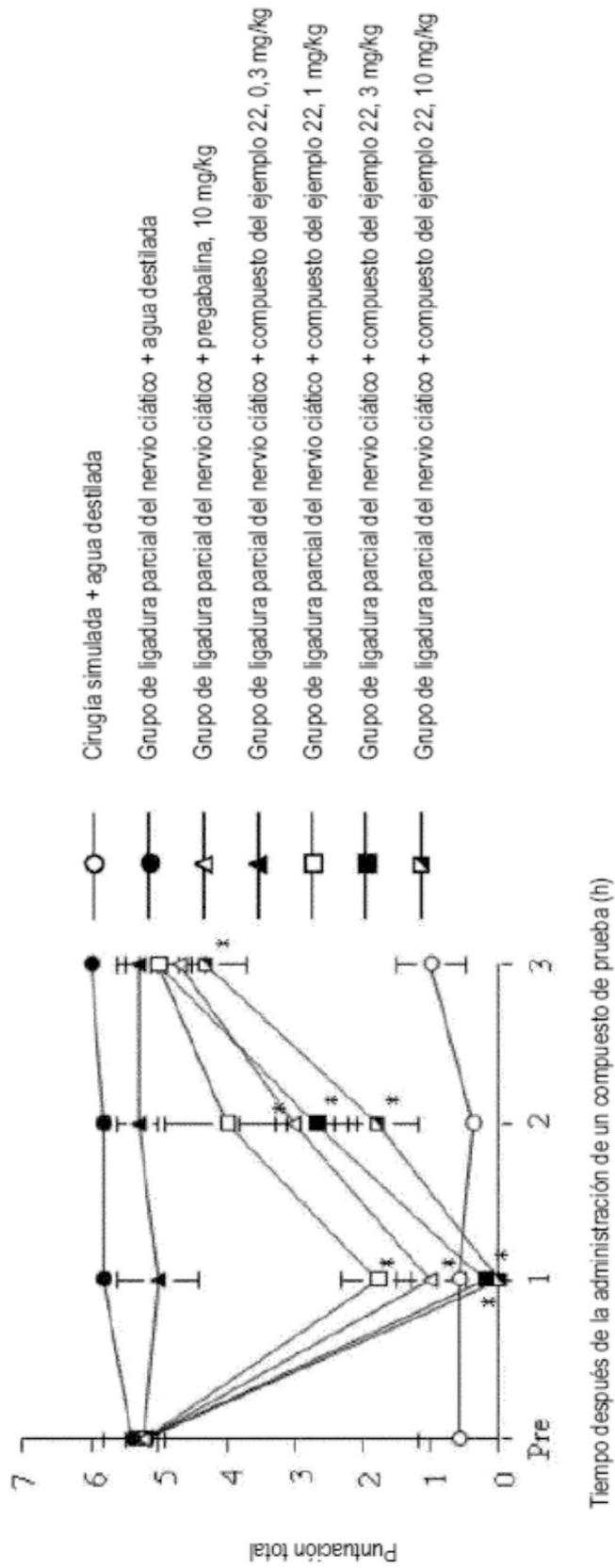


Fig. 11

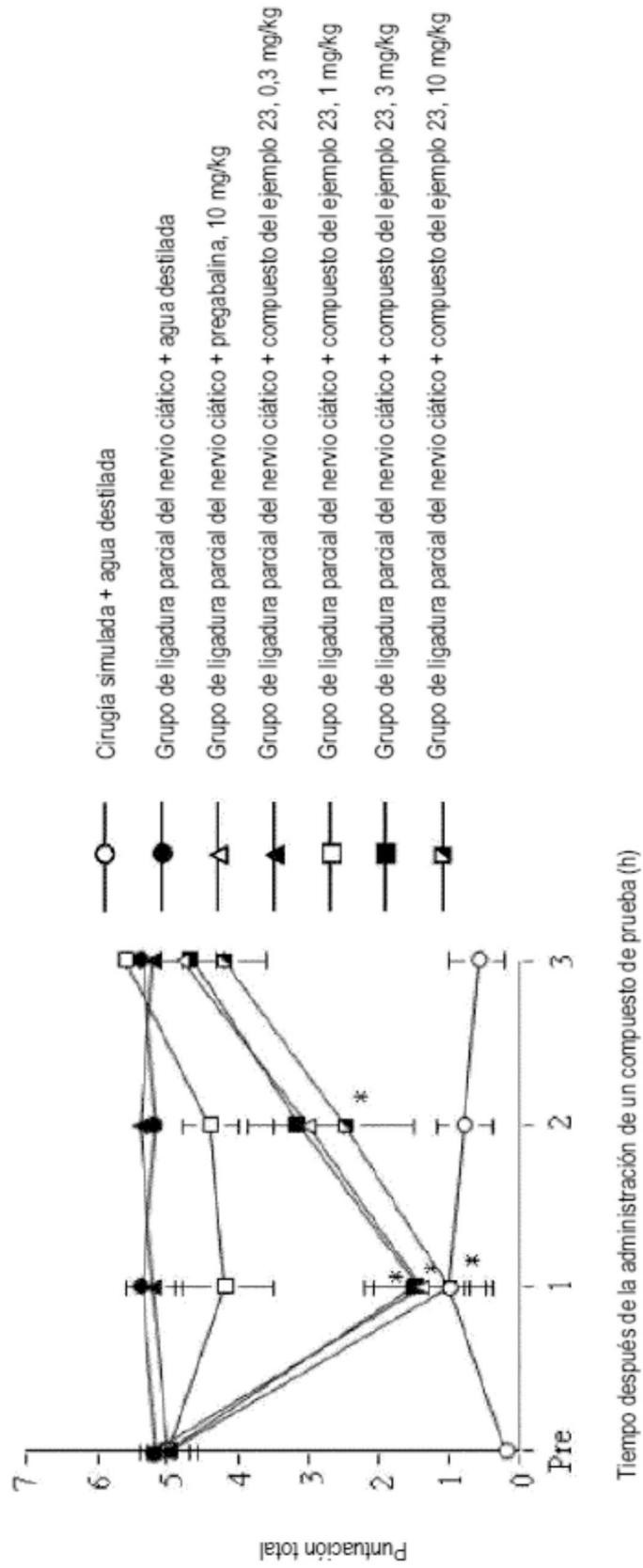
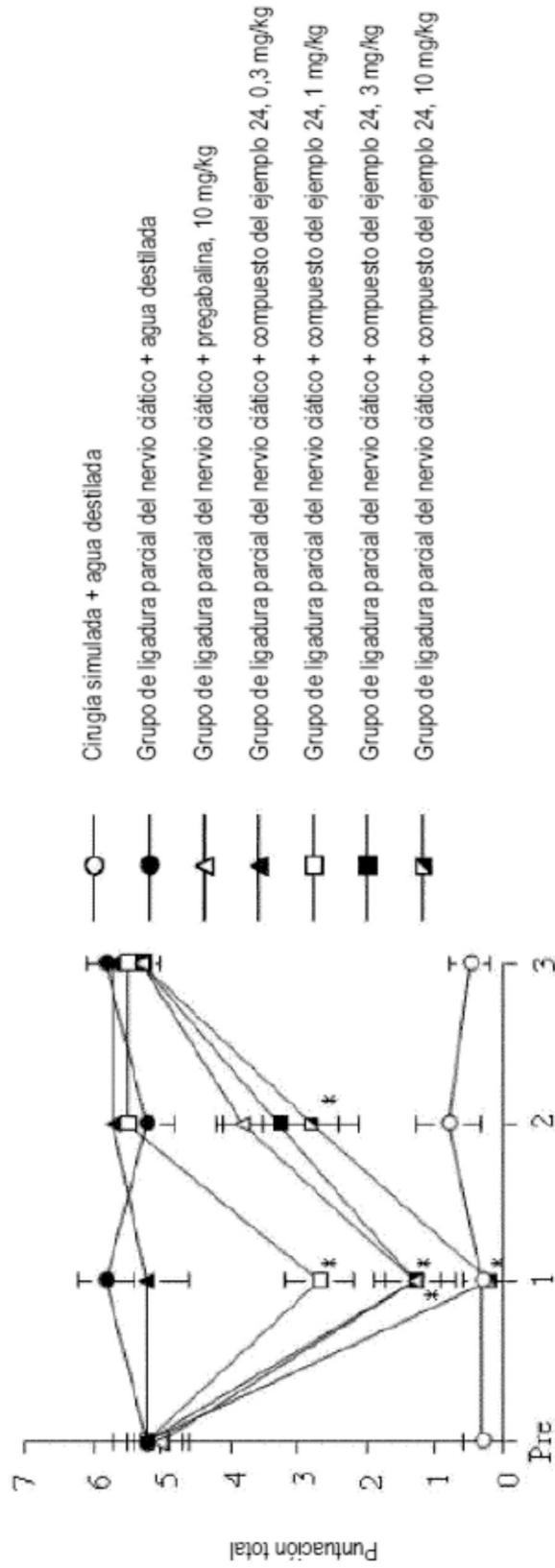


Fig. 12



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

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

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

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- JP 4563675 B
- WO 2006137465 A
- WO 2013147160 A
- JP 2005527519 A
- WO 2015046403 A1 [0005]

10

**Literatura no patente citada en la descripción**

- *Journal of Organic Chemistry*, 2003, vol. 68, 770-779
- **GREENE, T. W.** *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience
- **MALMBERG et al.** *Pain*, 1998, vol. 76, 215-222
- **KIM et al.** *Pain*, 1992, vol. 50, 355-363