

PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
 Oficina Internacional
**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
 EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁷ : A61K	A2	(11) Número de publicación internacional: WO 00/02519 (43) Fecha de publicación internacional: 20 de Enero de 2000 (20.01.00)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> (21) Solicitud internacional: PCT/ES99/00222 (22) Fecha de la presentación internacional: 9 de Julio de 1999 (09.07.99) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9801467 10 de Julio de 1998 (10.07.98) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): MERCE-VIDAL, Ramón [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). (74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> (81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada <i>Sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe.</i> </td> </tr> </table>			(21) Solicitud internacional: PCT/ES99/00222 (22) Fecha de la presentación internacional: 9 de Julio de 1999 (09.07.99) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9801467 10 de Julio de 1998 (10.07.98) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): MERCE-VIDAL, Ramón [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). (74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).	(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada <i>Sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe.</i>
(21) Solicitud internacional: PCT/ES99/00222 (22) Fecha de la presentación internacional: 9 de Julio de 1999 (09.07.99) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9801467 10 de Julio de 1998 (10.07.98) ES (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): MERCE-VIDAL, Ramón [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES). (74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Herrero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).	(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada <i>Sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe.</i>			
(54) Title: UTILIZATION OF DERIVATIVES OF TETRAHYDROPYRIDINES (OR 4-HYDROXYPIPERIDINES)-BUTYLAZOLS IN THE PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF PAIN (54) Título: EMPLEO DE DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRIDINAS (O 4-HIDROXIPIPERIDINAS)-BUTILAZOLES EN LA ELABORACION DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR (57) Abstract Derivatives of tetrahydropyridines (or 4-hydroxypiperidines)-butylazols of formula (I), wherein R₁, R₂ and R₃, which are similar or different, represent each of them hydrogen, halogen, alkyl C₁-C₄, trifluoromethyl, hydroxyl, alkoxyl, or two adjacent radicals can form a ring; A is a C atom and the dotted line represents an additional bond, or A is a C atom joined to a hydroxyl group and the dotted line represents absence of additional bond; Z₁ is N or CR₄; Z₂ is N or CR₅; Z₄ is N or CR₇; and R₄, R₅, R₆ and R₇, which are similar or different, represent hydrogen, halogen, alkyl C₁-C₄, aryl or substituted aryl, or two adjacent radicals can form part of another ring. These derivatives are useful for the treatment of acute pain, neuropathic pain or nociceptive pain in mammals, including human beings. (57) Resumen Los derivados de tetrahidropiridinas (o 4-hidroxipiperidinas)-butilazoles (I), donde R₁, R₂ y R₃, iguales o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, o bien dos radicales adyacentes pueden formar un ciclo; A representa un átomo de C y la línea punteada representa un enlace adicional, o A representa un átomo de C unido a un grupo hidroxilo y la línea punteada representa carencia de enlace adicional; Z₁ es N o CR₄; Z₂ es N o CR₅; Z₄ es N o CR₇; y R₄, R₅, R₆ y R₇, iguales o diferentes, representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo o arilo sustituido, o bien dos radicales adyacentes pueden formar parte de otro ciclo, son útiles para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático, o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.				

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benin	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

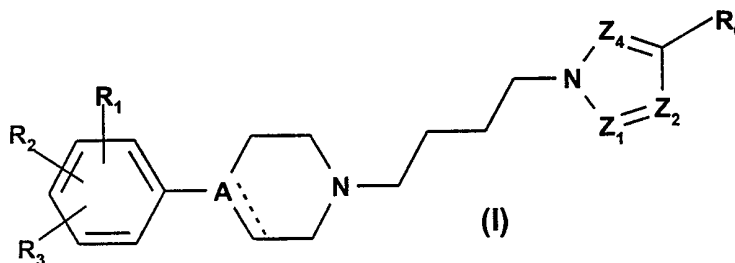
Empleo de derivados de tetrahidropiridinas (o 4-hidroxipiperidinas)-butilazoles en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al empleo de derivados de tetrahidropiridinas (o 4-hidroxipiperidinas)butilazoles de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, en la elaboración de medicamentos útiles en terapéutica humana y/o veterinaria para el
10 tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático y del dolor nociceptivo, bien solos o en combinación con otros analgésicos, produciendo en este caso una sinergia.

Antecedentes de la invención

15 En nuestra solicitud de patente WO 96/04287 se describen compuestos de fórmula general (I)



que tienen afinidad por los receptores σ y 5HT_{1A}, y se reivindican como medicamentos útiles para el tratamiento de la ansiedad, psicosis,
20 epilepsia, convulsión, amnesia, enfermedades cerebrovasculares y demencia senil.

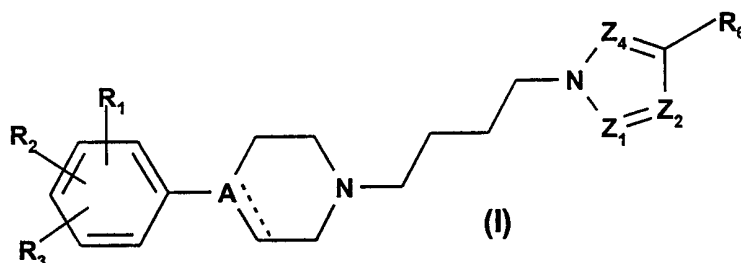
Nosotros hemos descubierto ahora que los compuestos de fórmula general (I), así como sus sales fisiológicamente aceptables, son especialmente útiles para la elaboración de medicamentos, útiles en
25 terapéutica humana y/o veterinaria para la profilaxis, alivio o curación del dolor agudo, del dolor neuropático y del dolor nociceptivo, bien solos o en

combinación con otros analgésicos, produciendo en este caso una sinergia.

5

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al empleo de derivados de tetrahidropiridinas (o 4-hidroxipiperidinas)butilazoles de fórmula general (I)



10

donde

R_1 , R_2 y R_3 , idénticos o diferentes representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un radical trifluorometilo, un radical hidroxilo o un radical alcoxilo, y además, dos radicales adyacentes pueden formar parte de un ciclo aromático de seis miembros;

15

A representa un átomo de carbono y la línea punteada representa un enlace adicional, o bien A representa un átomo de carbono unido a un grupo hidroxilo ($C-OH$) y la línea punteada representa carencia de enlace adicional;

20

Z_1 representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono sustituido que se puede representar por $C-R_4$;

Z_2 representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono sustituido que se puede representar por $C-R_5$;

Z_4 representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono sustituido que se puede representar por $C-R_7$;

25

con la condición de que Z_1 , Z_2 y Z_4 en su conjunto pueden representar, como máximo, dos átomos de nitrógeno; y

5 R_4 , R_5 , R_6 y R_7 , iguales o diferentes representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un radical arilo o arilo sustituido, o bien dos radicales adyacentes pueden formar parte de un ciclo aromático de seis miembros;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables,

en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el
10 hombre.

El término "un átomo de halógeno" representa un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término "arilo o arilo sustituido" representa un radical fenilo o fenilo sustituido por un átomo de halógeno.

15 El término "alcoxilo" representa un radical metoxilo o etoxilo.

El término "grupo alquilo C_1 - C_4 " representa un radical de cadena lineal o ramificada que deriva de un hidrocarburo saturado de 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, *isopropilo*, butilo, *isobutilo*, *sec-butilo* y *terc-butilo*.

20 Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se refieren tanto a las sales formadas con ácidos inorgánicos como con ácidos orgánicos, en particular a las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico,
25 benzoico, fenilacético, cinámico, salicílico y ácidos alquil, cicloalquil o arilsulfónicos.

El empleo de los derivados de fórmula general (I) para el tratamiento del dolor se refiere a su utilización como analgésicos en clínica. El término dolor agudo incluye, pero no está limitado a, dolor de cabeza, artritis, tensión
30 muscular o dismenorrea. El término dolor neuropático incluye, pero no está limitado a, dolores de espalda crónicos, dolor asociado con la artritis, herpes, dolor asociado con el cáncer, dolor de un miembro fantasma, dolor durante

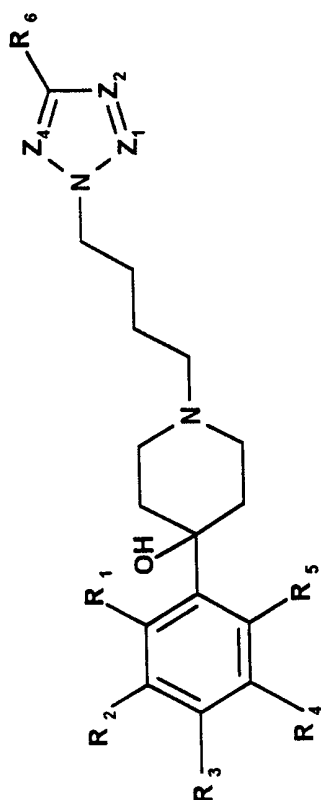
el parto o dolor neuropático resistente a los opioides. El término dolor nociceptivo incluye, pero no está limitado a, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor ocasionado en cirugía, dolores ocasionados por quemaduras importantes, dolor de postparto o dolor relacionado con el tracto genitourinario.

Los derivados de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en nuestra solicitud de patente WO 96/04287.

En terapéutica humana, la dosis de administración de los compuestos de la presente invención es función de la gravedad de la afección a tratar. Normalmente estará comprendida entre 1 y 100 mg/día. Los compuestos de la invención se pueden administrar como único principio activo o bien junto con otro analgésico en una proporción de una parte de un compuesto de fórmula general (I) con alrededor de una a diez partes de otro analgésico, con el objeto de provocar una sinergia. Otros analgésicos incluyen, pero no están limitados a, compuestos antiinflamatorios no esteroides tales como aspirina o indometacina, otros analgésicos tales como paracetamol, analgésicos narcóticos o relacionados tales como morfina, meperidina o pentazocina. Los compuestos de la invención, con una formulación farmacéutica adecuada, se administrarán por diversas vías tales como oral, transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, intramuscular o intravenosa. Composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (I) se describen en nuestra solicitud de patente WO 96/04287.

Ejemplos ilustrativos de compuestos comprendidos en la presente invención incluyen los compuestos que quedan caracterizados con los datos indicados en las tablas 1 y 2.

TABLA I



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
1	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	102-103°C	3364 (b.a., OH) 2950, 2810, 1375, 1130, 991, 969, 760, 696, 605 KBr	1,56 (quin, J=7,1Hz, 2H); 1,65 (b.a., 1H); 1,76 (d, J=12,4Hz, 2H); 1,90 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,40- 2,55 (a.c., 4H); 2,83 (d, J=9,5Hz, 2H); 4,11 (t, J=7Hz, 2H); 7,21-7,42 (a.c., 5H); 7,52 (d, J=8,5Hz, 2H) (CDCl ₃)
2	H	H	H	H	H	C- CH ₃	N	Cl	CCl	86-89°C	3196 (b.a., OH) 2951, 2924, 2824, 1406, 1247, 1146, 762, 703 KBr	1,59 (m, J=5,3 J'=6,6, 2H); 1,70-1,32 (a.c., 4H); 2,16 (d, t, J=13,0Hz J'=4,4Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,41-2,55 (a.c., 5H); 2,79 (d, J=11,3Hz, 2H); 3,88 (t, J=7,5Hz, 2H); 7,27 (t, J=7,2Hz, 1H); 7,36 (t, J=7,6Hz, 2H); 7,51 (d, J=7,3Hz, 2H) (CDCl ₃)
3	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		122-123°C	3180 (b.a., OH) 2929, 2818, 1496, KBr	1,51 (quin, J=7,4Hz, 2H); 1,73 (d, J=12,7Hz, 2H); 1,87 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,10 (dt, J=12,9Hz

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											1467, 1459, 1445, 1286, 1219, 1143, 769, 743, 707 KBr	J'=4, 1Hz, 2H); 2,36-2,50 (a.c., 4H); 2,70 (d, J=11,2Hz, 2H); 3,25 (b.a., 1H); 4,12 (t, J=7,1Hz, 2H); 7,21-7,40 (a.c., 6H); 7,51 (d, J=8,3Hz, 2H); 7,70-7,75 (a.c., 2H) (CDCl ₃)
4	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	123°C	3180 (b.a., OH) 2949, 2919, 2838, 1276, 1145, 1135, 1006, 770, 707, 676 KBr	1,45 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,69 (d, J=12,9Hz, 2H); 1,85 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,07 (dt, J=13,0Hz, J'=4, 1Hz, 2H); 2,33-2,45 (a.c., 4H); 2,69 (d, J=11,2Hz, 2H); 2,93 (b.a., 1H); 4,10 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,18 (t, J=7Hz, 1H); 7,27 (t, J=7,8Hz, 2H); 7,46 (d, J=8,3Hz, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,91 (s, 1H) (CDCl ₃)
5	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	106°C	3145 (b.a., OH) 2947, 2918, 2834, 1318, 1147, 1083, 1112, 990, 817, 612 KBr	1,47 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,69 (d, J=11,9Hz, 2H); 1,84 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,05 (dt, J=13Hz, J'=4,4Hz, 2H); 2,34-2,50 (a.c., 5H); 2,72 (d, J=11,2Hz, 2H); 4,05 (t, J=7,0Hz, 2H); 7,29 (sistema AB, J=8,6Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,42 (sistema AB, J=8,6Hz, 2H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
6	H	H	Cl	H	H	C- CH ₃	N	Cl	CCl	aceite	3340 (b.a., OH) 2946, 2820, 1537, 1492, 1471, 1406, 1376, 1247, 1135, 1094, 1013, 828, 755 film	1,54 (m, 2H); 1,67-1,78 (a.c., 4H); 2,06 (dt, J=13Hz, J'=4,2Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,38-2,45 (a.c., 5H); 2,73 (d, J=11,2Hz, 2H); 3,86 (t, J=7,3Hz, 2H); 7,28 (sistema AB, J=8,6Hz, 2H); 7,43 (sistema AB, J=8,6Hz, 2H) (CDCl ₃)
7	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	aceite	3360 (b.a., OH) 2948, 2823, 1438, 1378, 1330, 1212, 1165, 1124, 1047, 972, 804, 704 film	1,48 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,71 (d, J=12,5Hz, 2H); 1,85 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,06-2,21 (a.c., 3H); 2,36-2,43 (a.c., 4H); 2,76 (d, J=11,5Hz, 2H); 4,06 (t, J=7,1Hz, 2H); 7,35 (s, 2H); 7,43-7,51 (a.c., 2H); 7,66 (d, J=7,5Hz, 1H); 7,79 (s, 1H) (CDCl ₃)
8	H	CF ₃	H	H	H	C- CH ₃	N	Cl	CCl	aceite	3340 (b.a., OH) 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704 film	1,57 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,70-1,80 (a.c., 4H); 2,15 (dt, J=12,9Hz J'=3,6Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,40-2,52 (a.c., 4H); 2,80 (d, J=11,7Hz, 2H); 3,88 (t, J=7,0Hz, 2H); 7,42-7,57 (a.c., 2H); 7,69 (d, J=7,5Hz, 1H); 7,82 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
9	H	H	F	H	H	C- CH ₃	N	Cl	CCl	aceite	3330 (b.a., OH) 2946, 2818, 1509, 1406, 1247, 1222, 1160, 835 film	1,58 (m, 2H); 1,64-1,81 (a.c., 4H); 2,14 (dt, J=12,9Hz, J'=3,6Hz 2H); 2,32 (s, 3H); 2,43-2,60 (a.c., 4H); 2,84 (d, J=11Hz, 2H); 3,87 (t, J=7,1Hz, 2H); 4,18 (b.a., 1H); 7,01 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,46 (dd, J=8,8Hz, J'=5,2Hz, 2H) (CDCl ₃)
10	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH=CH-C		109-111°C	3190 (b.a., OH) 2956, 2823, 1461, 1446, 1319, 1303, 1218, 1142, 738, 703 KBr	1,57 (m, 2H); 1,73 (d, J=14Hz, 2H); 1,80 (b.a., 1H); 1,90 (m, 2H); 2,13 (dt, J=13Hz, J'=4Hz, 2H); 2,32-2,46 (a.c., 4H); 2,76 (d, J=11,3Hz, 2H); 4,16 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,50 (d, J=3,1Hz, 1H); 7,05-7,14 (a.c., 2H); 7,18-7,40 (a.c., 5H); 7,50 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,00 (d, J=7,3Hz, 1H) (CDCl ₃)
11	H	H	CH ₃	H	H	C- CH ₃	N	Cl	CCl	aceite	3360 (b.A., OH), 2946, 2818, 1535, 1471, 1406, 1376, 1247, 1134, 817, 755 film	1,53 (m, 2H); 1,66-1,84 (a.c., 4H); 2,09 (dt, J=12,9Hz, J'=3,6Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,39-2,50 (a.c., 4H); 2,77 (d, J=11,2Hz, 2H); 3,87 (t, J=7,0Hz, 2H); 7,15 (sistema AB, J=7,8Hz, 2H); 7,33 (sistema AB, J=7,8Hz, 2H) (CDCl ₃)
12	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	89-91°C	3137 (b.A., OH) 2947, 2532,	1,51 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,73 (d, J=12,3Hz, 2H); 1,89

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											1396, 1378, 1119, 1046, 756, 697 KBr	(quin, J=7,6Hz, 2H); 2,00-2,20 (a.c., 3H); 2,35-2,45 (a.c., 4H); 2,76 (d, J=10,2Hz, 2H); 4,13 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,21 (s, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,30-7,37 (a.c., 3H); 7,44-7,52 (a.c., 3H) (CDCl ₃)
13	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH=CH-C		107-109°C	3311 (b.a., OH) 2953, 2803, 1465, 1375, 1133, 1117, 1043, 1017, 761, 744, 704 KBr	1,53 (m, 2H); 1,71 (d, J=12,2Hz, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 2,29 (b.a., 1H); 2,35-2,47 (a.c., 4H); 2,71 (d, 2H); 4,39 (t, J=7,1Hz, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,22- 7,44 (a.c., 5H); 7,50 (d, J=8Hz, 2H); 7,71 (d, J=8,3Hz, 1H); 7,95 (s, 1H) (CDCl ₃)
14	H	H	H	H	H	N	C-CH=CH- CH=CH		CH	120-122°C	3295 (b.a., OH) 2946, 2817, 1377, 1126, 786, 735, 700 KBr	1,58 (m, 2H); 1,73 (d, J=13,5Hz, 2H); 1,90-2,20 (a.c., 5H); 2,38-2,47 (a.c., 4H); 2,75 (d, J=10,5Hz, 2H); 4,42 (t, J=6,6Hz, 2H); 7,06 (t, J=7,5Hz, 1H); 7,22-7,37 (a.c., 4H); 7,49 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,61-7,71 (a.c., 2H); 7,90 (s, 1H) (CDCl ₃)
15	H	H	CH ₃	H	H	N	CH	Cl	CH	81-82°C	3122 (b.a., OH) 2936, 1475, 1434, 1378, 1319, 989, 973, 814 KBr	1,51 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,73 (d, J=11,7Hz, 2H); 1,87 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,12 (dt, J=12,8Hz J=4,4Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,35-2,48 (a.c., 5H); 2,74 (d, J=11,2Hz, 2H); 4,07 (t, J=7,1Hz, 2H);

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
												7,15 (d, J=8Hz, 2H); 7,25-7,40 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
16	H	H	CH ₃ O	H	H	N	CH	Cl	CH	122-123°C	3190 (b.a., OH) 2954, 2923, 2827, 1509, 1314, 1243, 1178, 971 KBr	1,49 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,72 (d, J=11,8Hz, 2H); 1,84 (quin, J=7,4Hz, 2H); 2,00-2,14 (a.c. (dt+b.a.), 3H); 2,34-2,47 (a.c., 4H); 2,72 (d, J=11Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,05 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,85 (d, J=9Hz, 2H); 7,24-7,42 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
17	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	108-110°C	3220 (b.a., OH) 2944, 2817, 1473, 1446, 1421, 1136, 1046, 787, 773, 761, 700 KBr	1,45 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,68-1,82 (a.c., 4H); 2,08 (dt, J=13,0Hz J'=4,1Hz, 2H); 2,29-2,42 (a.c., 4H); 2,51 (b.a., 1H); 2,67 (d, J=11,2Hz, 2H); 4,01 m(t, J=7,3Hz, 2H); 7,01(s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,20-7,56 (a.c., 10H) (CDCl ₃)
18	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		aceite	3260 (b.a., OH) 2944, 2817, 1497, 1459, 1381, 1287, 1135, 1046, 817, 745 film	1,58 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,74 (d, J=12Hz, 2H); 1,82 (b.a., 1H); 1,95 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,11 (dt, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,74 (d, J=11,5Hz, 2H); 4,20 (t, J=7,1Hz, 2H); 7,15 (d, J=8,3Hz, 2H); 7,22-7,35 (a.c., 3H); 7,37-7,43 (a.c., 2H); 7,79 (m, 1H); 7,87 (s, 1H) (CDCl ₃)

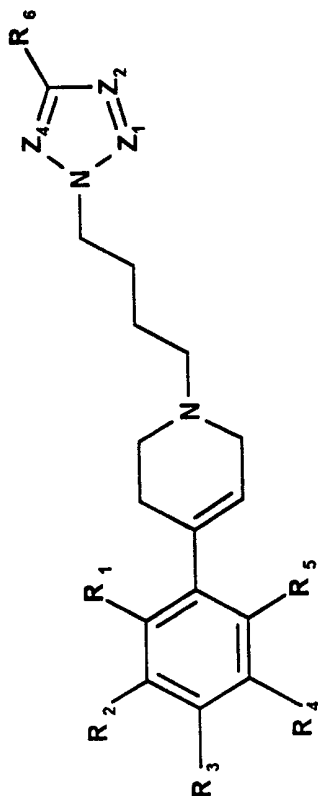
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											745 film	7,87 (s, 1H) (CDCl ₃)
19	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	CPh	138-139°C	3194 (b.a., OH) 2939, 2806, 1509, 1446, 773, 766, 758, 696 KBr	1,38 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,72 (d, J=12,4Hz, 2H); 2,09 (dt, 2H); 2,25 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,39 (m, 2H); 2,66 (m, 2H); 3,10 (b.a., 1H); 3,78 (t, J=7,2Hz, 2H); 7,10-7,52 (a.c., 16H);

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
20		CH=CH- CH=CH		H	H	H	N	CH	Cl	CH	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, 1379, 1315, 1140, 1123, 972, 781, 613 KBr	1,44 (quin, J=7,3Hz, 2H); 1,77 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,15-2,30 (a.c., 5H); 2,34 (t, J=7,5Hz, 2H); 2,57 (m, 2H); 2,73 (d, J=11,3Hz, 2H); 3,99 (t, J=7,1Hz, 2H); 7,26-7,46 (a.c., 6H); 7,73 (d, J=8,1Hz, 1H); 7,82 (m, 1H); 8,91 (m, 1H) (CDCl ₃)
21	H	CH=CH-CH=CH		H	H	H	N	CH	Cl	CH	3131 (b.a., OH), 2950, 2820, 1377, 1311, 971, 829, 761, 613 KBr	1,55 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,70-1,97 (a.c., 5H); 2,29 (dt, J=12,7Hz, J'=4,1Hz, 2H); 2,41-2,55 (a.c., 4H); 2,83 (d, J=11,7Hz, 2H); 4,11 (t, J=7,0Hz, 2H); 7,39-7,50 (a.c., 4H); 7,64 (dd, J=9,1Hz, J'=1,5Hz, 1H);

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											1506, 1464, 1376, 1218, 1162, 1118, 832, 741 KBr	2,30-2,43 (a.c. 4H); 2,72 (m, 2H); 4,40 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,99 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,12 (m, 1H); 7,32-7,47 (a.c., 4H); 7,71 (d, J=8,1Hz, 1H); 7,96 (s, 1H) (CDCl ₃ - CD ₃ OD [1:1])
26	H	H	F	H	H	N		C-CH=CH- CH=CH	CH	148-150°C	3325, 2950, 2923, 2812, 1509, 1377, 1218, 1131, 834, 758 KBr	1,57 (m, 2H); 1,70-1,77 (a.c., 3H); 1,98- 2,19 (a.c., 4H); 2,35-2,49 (a.c., 4H); 2,77 (d, J=11,2Hz, 2H); 4,45 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,98-7,15 (a.c., 3H); 7,25-7,49 (a.c., 3H); 7,63 (d, J=8,3Hz, 1H); 7,69 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,91 (s, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
27	H	H	F	H	H	N		C-CH=CH- CH=CH	N	109-110°C	3400, 2931, 2812, 1509, 1229, 1101, 831, 745 KBr	1,47-1,80 (a.c., 4H); 1,90-2,25 (a.c., 5H); 2,30-2,55 (a.c., 4H); 2,70 (m, 2H); 4,78 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,01 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26- 7,54 (a.c., 4H); 7,85 (dd, J=6,7Hz, J'=3,0Hz, 2H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
28	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C		102-103°C	3430, 2952, 2925, 1508, 1223, 1140, 833, 744 KBr	1,45-1,80 (a.c., 4H); 1,85-2,25 (a.c., 5H); 2,25-2,55 (a.c., 4H); 2,77 (m, 2H); 4,69 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,01 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26- 7,53 (a.c., 5H); 8,06 (d, J=7,3Hz, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
29	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	aceite	3350 (b.a., OH), 2947, 2818, 1509, 1222, 1138, 836, 681 film	1,55 (m, 2H); 1,74 (d, J=12,6 Hz, 2H); 1,94 (m, 2H); 2,13 (m, 2H); 2,40-2,55 (a.c., 4H); 2,79 (m, 2H); 4,20 (t, J=6,9 Hz, 2H); 7,02 (t, J=8,4 Hz, 2H); 7,46 (m, 2H); 7,91 (s, 1H); 8,04 (s, 1H) (CDCl ₃)
30	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	89-91°C	3119 (b.a., OH), 2956, 2829, 1509, 1379, 1277, 1145, 1007, 824, 685 KBr	1,46 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,90 (quin, J=7,4 Hz, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,33-2,50 (a.c., 4H); 2,54 (b.a., 1H); 2,72 (m, 2H); 4,16 (t, J=7,1 Hz, 2H); 7,28 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,99 (s, 1H) (CDCl ₃)

TABLA 2



Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
1a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	62-64°C	3113, 2920, 2745, 1375, 1325, 1138, 965, 837, 742, 688	1,56 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,91 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,47 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,11 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 7,23-7,42 (a.c., 7H) (CDCl ₃)
2a	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		66-69°C	2933, 1495, 745, 694, 665 film	1,55 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,92 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,43 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,61 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,07 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,02 (m, 1H); 7,20-7,40 (a.c., 8H); 7,80 (m, 1H); 7,86 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
3a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	63-64°C	2942, 1438, 1381, 1271, 1142, 1006, 753, 697, 681, KBr	1,56 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,47 (t, J=7,1Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,66 (t, J=5,3Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,19 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,05 (s, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,30 (t, J=7,6Hz, 2H); 7,36 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,94 (s, 1H); 8,06 (s, 1H) (CDCl ₃)
4a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	103-104°C	2939, 1493, 1436, 1381, 1306, 1122, 1097, 973, 843, 824, 730 KBr	1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,45 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,51 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,10 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 7,26 (sistema AB, J=8,6Hz, 2H); 7,29 (sistema AB, J=8,6Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,41 (s, 1H) (CDCl ₃)
5a	H	H	Cl	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	119-120°C	2922, 1531, 1494, 1469, 1403, 1380, 1366, 1245, 1094, 1010 KBr	1,59 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,42-2,53 (a.c., 4H); 2,67 (t, J=5,3Hz, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,88 (t, J=7,4Hz, 2H); 6,04 (m, 1H); 7,27 (sistema AB, J=9,1Hz, 2H); 7,30 (sistema AB, J=9,1Hz, 2H) (CDCl ₃)
6a	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	Acete	2944, 1434, 1375, 1331, 1247, 1165, 1126, 1076, 972, 800, 698 film	1,53, (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,89 (quin, J=7,7Hz, 2H); 2,45 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,66 (t, J=5,5Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,08 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,10 (m, 1H); 7,35-7,56 (a.c., 5H); 7,59 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
7a	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	Aceite	2931, 2815, 1533, 1405, 1331, 1246, 1165, 1125, 1076, 797, 699 film	1,62 (quin, J=6,6Hz, 2H); 1,77 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,51 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,71 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,17 (m, 2H); 3,89 (t, J=7,3Hz, 2H); 6,14 (m, 1H); 7,40-7,50 (a.c., 2H); 7,55 (d, J=7,5Hz, 1H); 7,62 (s, 1H) (CDCl ₃)
8a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	86-87°C	2936, 1512, 1378, 1326, 1229, 988, 967 KBr	1,60 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,91 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,50-2,82 (a.c., 4H); 2,76 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,19 (m, 2H); 4,11 (t, J=6,9Hz, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,99 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,32 (dd, J=8,8Hz J'=5,4Hz, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,40 (s, 1H) (CDCl ₃)
9a	H	H	F	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	79-82°C	2934, 1531, 1512, 1408, 1247, 1225, 1167, 818 KBr	1,74 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,60-2,72 (a.c., 4H); 2,90 (m, 2H); 3,33 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,99 (t, J=8,6Hz, 2H); 7,31 (a.c., 2H) (CDCl ₃)
10a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	Aceite	2929, 1533, 1405, 1246, 748 film	1,59 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,49 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (t, J=5,4Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,89 (t, J=7,4Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 7,22-7,40 (a.c., 5H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
11a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	• HCl 203-204°C	2930, 2576, 1407, 1376, 1245, 750, KBr	1,69 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,71 (d, J=7,2Hz, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,17 (a.c., 3H); 3,56 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,90-3,97 (a.c., 3H); 6,17 (s, 1H); 7,25-7,40 (a.c., 3H); 7,47 (d, J=7,6Hz, 2H); 11,30 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
12a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	• 2HCl 192-194°C	3569, 2941, 2692, 2556, 1601, 1446, 769, 753, 698 KBr	1,67 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,69 (d, J= 18,0Hz, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,15 (a.c., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,85-3,98 (a.c., 3H); 6,15 (s, 1H); 7,22-7,38 (a.c., 3H); 7,45 (d, J=7,3Hz, 2H); 9,93 (b.a., 1H); 11,36 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
13a	H	H	F	H	H	CH	CH	CH=CH- CH=CH-C	CH=CH- CH=CH-C	aceite	2937, 1510, 1464, 1230, 1161, 816, 742 film	1,61 (quin, J=7,7Hz, 2H); 1,93 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,42-2,58 (a.c., 4H); 2,66 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,17 (t, J=7,0Hz, 2H); 5,98 (m, 1H); 6,51 (d, J=3,9Hz, 1H); 6,95-7,39 (a.c., 8H); 7,65 (d, J=7,8Hz, 1H) (CDCl ₃)
14a	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH- CH=CH-C	CH=CH- CH=CH-C	aceite	2938, 1510, 1485, 1463, 1446, 1376, 1336, 1315, 763, 740, 695 film	1,63 (quin, J=7,4Hz, 2H); 1,94 (quin, J=7,4Hz, 2H); 2,49 (t, J=7,6Hz, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,69 (t, J=5,3Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,19 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,08 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 7,08-7,44 (a.c., 9H); 7,67 (d, J=8,1Hz, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
15a	H	H	CH ₃	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	87-88°C	2939, 2916, 1529, 1404, 1378, 1243, 1166, 1131, 1016 film	1,59 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,47 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,2Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,87 (t, J=7,3Hz, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,11 (sistema AB, J=8,1Hz, 2H); 7,27 (sistema AB, J=8,1Hz, 2H) (CDCl ₃)
16a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	36-38°C	2941, 1396, 748, 695 film	1,54 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,91 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,45 (t, J=7,6Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 7,20-7,39 (a.c., 6H); 7,49 (m, 1H) (CDCl ₃)
17a	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH- CH=CH-C	CH=CH- CH=CH-C	50-52°C	2942, 1465, 1158, 832, 740, 691 KBr	1,61 (quin, 2H); 2,00 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,43-2,58 (a.c., 4H); 2,68 (m, 2H); 3,14 (s, 2H); 4,43 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,02 (s, 1H); 7,13 (t, J=7,3Hz, 1H); 7,20-7,51 (a.c., 7H); 7,73 (d, J=7,9Hz, 1H); 7,99 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
18a	H	H	H	H	H	N		C-CH=CH- CH=CH	CH	73-75°C	3049, 2940, 2778, 1467, 1371, 1158, 1143, 1131, 757, 742, 692 KBr	1,60 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,09 (quin, J=7,4Hz, 2H); 2,48 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,66 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,11 (d, J=2,9Hz, 2H); 4,45 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,03 (s, 1H); 7,07 (t, J=7,5Hz, 1H); 7,20-7,39 (a.c., 6H); 7,63 (d, J=4,3Hz, 1H); 7,70 (d, J=8Hz, 1H); 7,91 (s, 1H) (CDCl ₃)
19a	H	H	CH ₃	H	H	N	CH	Cl	CH	72-73°C	3115, 2938, 2740, 1376, 1328, 1137, 986, 966, 844, 824, 797 KBr	1,55 (quin, 2H); 1,90 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,5Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,66 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,10 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,12 (sistema AB, J=8Hz, 2H); 7,27 (sistema AB, J=8Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,41 (s, 1H) (CDCl ₃)
20a	H	H	CH ₃ O	H	H	N	CH	Cl	CH	104-105°C	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 KBr	1,54 (quin, 2H); 1,89 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,44 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,3Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,09 (t, J=7,0Hz, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,84 (sistema AB, J=8,5Hz, 2H); 7,31 (sistema AB, J=8,5Hz, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,40 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
21a	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	Aceite	2948, 2923, 2811, 2774, 1446, 1382, 1316, 971, 748, 695 film	2,08 (quin, J=7,0Hz, 2H); 2,42 (t, J=7,0Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 4,17 (t, J=6,9Hz, 2H); 6,07 (m, 1H); 7,23-7,45 (a.c., 7H) (CDCl ₃)
22a	H	H	H	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	aceite	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 film	1,95 (quin, J=7,2Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,0Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (t, J=4,9Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,96 (t, J=7,3Hz, 2H); 6,07 (m, 1H); 7,20-7,41 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
23a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	— aceite	2940, 1496, 1474, 1445, 1379, 1275, 774, 698 film	1,51 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,40 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,63 (t, J=4,9Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,04 (t, J=7,2Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,22-7,48 (a.c., 8H); 7,58 (m, 2H) (CDCl ₃)
24a	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	CH=CH- CH=CH-C		90-91°C	2939, 2915, 1500, 1461, 1377, 1365, 750 KBr	1,59 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,63 (t, J=5,5Hz, 2H); 3,08 (m, 2H); 4,20 (t, J=6,95Hz, 2H); 6,00 (s, 1H); 7,11 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,27 (a.c., 4H); 7,40 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,89 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
25a	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	CPh	100-101°C	3130, 2939, 2770, 1600, 1506, 1443, 1259, 954, 780, 774, 750, 696, 649 KBr	1,46 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,65 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,33 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,84 (t, J=7,2Hz, 2H); 6,02 (m, 1H); 7,05-7,50 (a.c., 15H); 7,61 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
26a		CH=CH- CH=CH	H	H	H	N	CH	Cl	CH	Aceite	3057, 3043, 2942, 2806, 2768, 1378, 1365, 971, 801, 778 film	1,61 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,95 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,51-2,57 (a.c., 4H); 2,76 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,20 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,1Hz, 2H); 5,74 (m, 1H); 7,26- 7,50 (a.c., 6H); 7,75 (d, J=8Hz, 1H); 7,84 (m, 1H); 8,02 (m, 1H); (CDCl ₃)
27a	H	CH=CH-CH=CH		H	H	N	CH	Cl	CH	95-96°C	3111, 2920, 2806, 1374, 1326, 966, 826, 749, 612, KBr	1,57 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,71 (a.c., 4H); 3,18 (m, 2H); 4,11 (m, 2H); 6,22 (m, 1H); 7,38-7,50 (a.c., 4H); 7,61 (m, 1H); 7,75- 7,84 (a.c., 4H)

(CDCl ₃)												
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
28a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		135-136°C	3050, 2920, 2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751 KBr	2,54 (m, 2H); 2,74 (t, J=5,6Hz, 2H); 2,92 (t, J=6,7Hz, 2H); 3,24 (m, 2H); 4,35 (t, J=6,7Hz, 2H); 5,98 (m, 1H); 7,00 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26-7,40 (a.c., 4H); 7,42 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 8,01 (s, 1H) (CDCl ₃)
29a	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		HCl 177-178°C	2940, 2488, 1500, 1420, 1390, 742 KBr	1,70-1,90 (a.c., 4H); 2,78 (m, 2H); 3,17 (m, 2H); 3,20-3,50 (b.a., 2H); 3,79 (m, 2H); 4,30 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,17-7,40 (a.c., 5H); 7,45 (d, J=7,3Hz, 2H); 7,65 (m, 2H); 8,35 (s, 1H) (DMSO-d ₆)
30a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		106-108°C	2942, 1512, 1498, 1460, 1376, 1221, 756 KBr	1,59 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,96 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,63 (t, J=5,5Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,21 (t, J=7,1Hz, 2H); 5,97 (m, 1H); 6,98 (t, J=8,1Hz, 2H); 7,20-735 (a.c., 4H); 7,40 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,89 (s, 1H) (CDCl ₃)
31a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C		HCl	2930, 1600, 1510, 1275	1,70-2,00 (a.c., 4H); 2,78 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,20-3,60 (b.a., 2H); 3,81 (m, 2H); 4,38 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,13 (s, 1H);

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											1275 KBr	2H); 4,38 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,71 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,77 (d, J=7,6Hz, 1H); 8,79 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
32a	H	CF ₃	H	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	HCl 205-206°C	2930, 2490, 1330, 1243, 1164, 1119, 1076 KBr	1,67 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,91-4,00 (a.c., 3H); 6,33 (s, 1H); 7,58-7,80 (a.c., 4H); 11,32 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
33a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	HCl 191-192°C	2543, 1512, 1232, 967, 807 KBr	1,71-1,85 (a.c., 4H); 2,68 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,12 (t, J=6,5Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,20 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,40-7,55 (a.c., 3H); 8,06 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
34a	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C		HCl 193-194°C	2931, 2566, 742 KBr	1,80 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,46 (t, J=6,7Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,14 (t, J=7,5Hz, 1H); 7,25-7,41 (a.c., 4H); 7,46 (d, J=8,6Hz, 2H); 7,71 (d, J=8,6Hz, 1H); 7,75 (d, J=8,3Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 11,18 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
35a	H	H	F	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	HCl 160-161°C	2930, 2590, 1512, 1409, 1241, 827 KBr	1,67 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,67 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 3,10-3,25 (a.c., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,85-3,98 (a.c., 3H); 6,13 (s, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 11,28 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
36a	H	H	H	H	H	N	CH	4-ClPh	CH	HCl 198-199°C	2472, 1560, 1450, 1095, 955, 810, 745 KBr	1,77 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,16 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,15 (m, 1H); 7,25- 7,47 (a.c., 7H); 7,59 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 10,91 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
37a	H	H	H	H	H	N	CH	4-ClPh	CH	126-127°C	2935, 1570, 1493, 1455, 1379, 1091, 953, 815, 746 KBr	1,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,48 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,1Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 4,18 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,05 (m, 1H); 7,23-7,40 (a.c., 9H); 7,61 (s, 1H); 7,74 (s, 1H) (CDCl ₃)
38a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	HCl 166-168°C	3450, 2429, 2707, 2593, 1512, 1437, 1230, 816,	1,74 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,68 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,16 (a.c., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,27 (t, J=6,7Hz, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,9Hz, 2H); 7,50 (dd, J=8,9Hz,

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											626 KBr	J'=5,5Hz, 2H); 8,23 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 11,02 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
39a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	aceite	2944, 2808, 2773, 1602, 1510, 1273, 1227, 1161, 1140, 846, 824, 681 film	1,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,40-2,70 (a.c., 6H); 3,12 (m, 2H); 4,22 (t, J=6,9Hz, 2H); 5,99 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,07 (s, 1H) (CDCl ₃)
40a	H	H	F	H	H	CCH ₃	N	CH=CH-CH=CH-C		aceite	2932, 1512, 1456, 1404, 1231, 744 film	1,63 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,42-2,55 (a.c., 4H); 2,61 (s, 3H); 2,65 (t, J=5,5Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,3Hz, 2H); 5,97 (m, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,19-7,35 (a.c., 5H); 7,68 (m, 1H) (CDCl ₃)
41a	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C		aceite	2932, 2805, 1511, 1465, 1230, 1160, 825, 752, 741 film	1,57 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,42-2,50 (a.c., 4H); 2,62 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,06 (m, 2H); 4,42 (t, J=6,9Hz, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,97 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,12 (m, 1H); 7,25-7,41 (a.c., 4H); 7,71 (d, J=8Hz, 1H); 7,99 (s, 1H) (CDCl ₃)
42a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		CH	102-103°C	2941, 1510, 1374, 1226, 1162, 806,	1,59 (quin., J=7,0Hz, 2H); 2,09 (quin., J=7,5Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,64 (t, J=6,2Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,45 (t, J=7,1Hz, 2H); 5,96 (m, 1H); 6,98

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											759, 741 KBr	(t, J=8,8Hz, 2H); 7,07 (t, J=7,6Hz, 1H); 7,20-7,35 (a.c., 3H); 7,63 (d, J=8,5Hz, 1H); 7,71 (d, J=8,6Hz, 1H); 7,90 (s, 1H) (CDCl ₃)
43a	H	H	F	H	H	N		C-CH=CH- CH=CH	N	HCl 208-209°C	2574, 2482, 1510, 1231, 745 KBr	1,80 (m, 2H); 2,11 (quin., J=7,2Hz, 2H); 2,69 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,80 (t, J=6,3Hz, 2H); 6,11 (s, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,91 (m, 2H); 11,07 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
44a	H	H	F	H	H	N		C-CH=CH- CH=CH	N	76-77°C	2913, 1511, 1470, 1380, 1327, 1224, 1172, 1132, 851, 826, 757 KBr	1,60 (quin., J=7,5Hz, 2H); 2,19 (quin., J=8,2Hz, 2H); 2,41-2,59 (a.c., 4H); 2,64 (t, J=5,7Hz, 2H); 3,08 (m, 2H); 4,77 (t, J=7,0Hz, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,97 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,25-7,40 (a.c., 4H); 7,85 (m, 2H) (CDCl ₃)
45a	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C		HCl 204-205°C	2928, 2680, 2573, 2559, 1515, 1454, 1272, 1242, 1224, 1166, 819, 745 KBr	1,81 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,76 (t, J=6,9Hz, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,39 (t, J=7,6 Hz, 1H); 7,45-7,60 (a.c., 3H); 7,94 (d, J=8,3Hz, 2H); 8,03 (d, J=8,3Hz, 2H); 11,04 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
46a	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C		88-90°C	2939, 1510, 1229, 1209, 1164, 744 KBr	1,58 (quin., J=7,5Hz, 2H); 2,07 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,61 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 4,66 (t, J=7,0Hz, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,96 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,23-7,38 (a.c., 3H); 7,44 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 8,04 (d, J=8,3Hz, 1H) (CDCl ₃)
47a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	HCl 172-173°C	3068, 2948, 1491, 1445, 1320, 1308, 1096, 968, 809, 799 KBr	1,71 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,15-3,30 (a.c., 3H); 3,44 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 4,11 (t, J=6,5Hz, 2H); 6,20 (s, 1H); 7,41 (Syst. AB, J _{AB} =8,8Hz, 2H); 7,48 (Syst. AB, J _{AB} =8,8Hz, 2H); 7,52 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 10,98 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
48a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	HCl 180-181°C	2955, 2929, 2530, 1445, 965, 761, 745 KBr	1,70-1,90 (a.c., 4H); 2,69 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,15 (t, J=6,5Hz, 2H); 6,16 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,28-7,50 (a.c., 6H); 7,78 (m, 1H); 11,26 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
49a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	HCl 122-123°C	2937, 2370, 1503, 1276, 1142, 774, 755 KBr	1,74 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,22 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,27-7,70 (a.c., 3H); 7,47 (m, 2H); 7,97 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
50a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	HCl 170-171°C	2930, 2554, 1469, 1459, 1444, 1278, 1075, 774, 762, 749, 732, 711, 702, 690 KBr	1,62-1,78 (a.c., 4H); 2,75 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,08 (t, J=6,7Hz, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,24-7,40 (a.c., 3H); 7,42-7,52 (a.c., 6H); 7,62 (Syst. AB, J _{AB} =7,6Hz, 2H) (DMSO-d ₆)
51a	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH	HCl 197-199°C	2930, 2482, 1448, 1280, 1090, 732 KBr	1,60-1,80 (a.c., 4H); 2,70 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,08-3,22 (a.c., 3H); 3,50 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,86-3,96 (a.c., 3H); 5,97 (t, J=2,1Hz, 2H); 6,16 (m, 1H); 6,76 (t, J=2,1Hz, 2H); 7,25-7,50 (a.c., 5H); 10,74 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
52a	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH	58-60°C	2928, 1498, 1280, 1262, 1137, 1087, 1060, 747, 723, 691 KBr	1,58 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,47 (t, J=7,5Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,68 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,92 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 6,15 (t, J=2,2Hz, 2H); 6,67 (t, J=2,2Hz, 2H); 7,24-7,42 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
53a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH=CH-C	aceite	2939, 1495, 1467, 1338, 745 film	1,58 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,99 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,36 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,04 (m, 1H); 7,18-7,42

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
												(a.c., 8H); 7,67 (d, J=7,6Hz, 1H) (CDCl ₃)
54a	H	H	H	H	H	N	CCl	CH=CH-CH=CH-C		HCl 164-165°C	3460, 2940, 2550, 1338, 743 KBr	1,80 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,07-3,22 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 4,43 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,20-7,52 (a.c., 7H); 7,65 (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 11,16 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
55a	H	H	OH	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	HCl 216-217°C	3062, 2561, 1516, 1248 KBr	1,69 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,68 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 3,14 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,87-4,00 (a.c., 3H); 5,97 (s, 1H); 6,77 (Syst. AB, J=8,8Hz, 2H); 7,28 (Syst. AB, J=8,8Hz, 2H); 9,62 (s, 1H); 10,82 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
56a	H	H	H	H	H	CH	N	Cl	CCl	HCl 166-167°C	2336, 1254 KBr	1,75 (a.c., 4H); 2,70 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,17 (a.c., 3H); 3,56 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,87-4,15 (a.c., 3H); 6,17 (s, 1H); 7,27-7,40 (a.c., 3H); 7,47 (m, 2H); 7,91 (s, 1H); 11,02 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
57a	H	H	F	H	H	CH	N	H	N	Citrato 132-133°C	1720, 1709, 1513, 1225, 1193, 1166, 1133	1,90 (m, 2H); 2,08 (quint., J=7,5Hz, 2H); 2,86 (AB, J=15,5 Hz, 4H); 2,93 (b.a., 2H); 3,29 (m, 2H); 3,54 (t, J=5,9 Hz, 2H); 3,93 (b.a., 2H); 4,43 (t, J=6,6 Hz, 2H);

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
											KBr	6,17 (b.a., 1H); 7,19 (m, 2H); 7,59 (m, 2H); 8,10 (s, 1H); 8,60 (s, 1H) (MeOH-d ₄)
58a	H	H	Br	H	H	CH	N	H	N	113-115°C	2939, 2773, 2736, 1509, 1490, 1380, 1271, 1140, 1071, 1006, 961, 844, 827, 800, 680	1,55 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,40-255 (a.c., 4H); 2,64 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 4,20 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 7,22 (AB, J=8,5 Hz, 2H); 7,40 (AB, J=8,5 Hz, 2H); 7,93 (s, 1H); 8,05 (s, 1H) (CDCl ₃)
59a	H	H	Br	H	H	CH	N	H	N	HCl 162-164°C	3066, 2937, 2479(b.a.) 1514, 1146, 1012, 802	1,76 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,71 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,17 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,23 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,22 (s, 1H); 7,42 (Syst. AB, J=8,1 Hz, 2H); 7,56 (Syst. AB, J=8,1 Hz, 2H); 7,98 (s, 1H); 8,60 (s, 1H) (DMSO-d ₆)
60a	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	101-103°C	2930, 2775, 2737, 1509, 1493, 1381, 1271, 1141, 1091, 1010, 961, 847, 828, 680	1,56 (quint, J=7,5 Hz, 2H); 1,97 (quint, J=7,5 Hz, 2H); 2,40-2,70 (a.c., 4H); 2,66 (t, J=5,7 Hz, 2H); 3,10 (d, J=3 Hz, 2H); 4,21 (t, J=7,0 Hz, 2H); 6,04 (s, 1H); 7,20-7,35 (m, 4H); 7,94 (s, 1H); 8,06 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
61a	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	HCl 165-166°C	2951, 2505 (b.a.) 1502, 1494, 1275, 1136, 1098, 1013, 810, 686 KBr	1,73 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,22 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,20 (s, 1H); 7,42 (Syst. AB, J=8,6 Hz, 2H); 7,49 (Syst. AB, J=8,6 Hz, 2H); 7,97 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 11,17 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
62a	H	H	Cl	H	H	CPh	N	H	CH	aceite	1445, 1379, 1271, 774, 681 film	1,48 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,36 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,59 (m, 2H); 3,04 (d, J=3 Hz, 2H); 4,03 (t, J=7,4 Hz, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,01 (d, J=1,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J=1,2 Hz, 1H); 7,27 (m, 4H); 7,35-7,60 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
63a	H	H	Cl	H	H	CPh	N	H	CH	HCl 70°C (higrosc.)	2935, 2695, 2591, 1493, 1094, 777, 702 KBr	1,65 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 3,05-3,21 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,20 (t, J=6,6 Hz, 2H); 6,18 (s, 1H); 7,40 (Syst. AB, J=8,7 Hz, 2H); 7,47 (Syst. AB, J=8,7 Hz, 2H); 7,60-7,80 (a.c., 5H); 7,83 (s, 1H); 7,96 (s, 1H) (DMSO-d ₆ + TFA)
64a	H	H	H	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃	aceite	2929, 1408, 1299, 746, 693 film	1,65 (a.c., 4H); 2,23 (s, 6H); 2,48 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,76 (t, J=7,2 Hz, 2H); 5,76 (s, 2H); 6,06 (s, 1H); 7,20-7,40 (a.c., 5H) (CDCl ₃)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
65a	H	H	H	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃	HCl 178-180°C	3434 (b.a.), 2935, 2560, 1443, 1405, 1298, 748, 692 KBr	1,56 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,15 (s, 6H); 2,70 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,08-3,22 (a.c., 3H); 3,59 (m, 1H); 3,70-3,80 (a.c., 3H); 3,93 (m, 1H);); 5,59 (s, 2H); 6,17 (s, 1H); 7,25-7,50 (a.c., 5H); 10,72 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
66a	H	H	Cl	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃	86-88°C	2933, 1493, 1413, 1376, 1300, 750 film	1,65 (a.c., 4H); 2,24 (s, 6H); 2,48 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,77 (t, J=7,1Hz, 2H); 5,77 (s, 2H); 6,06 (s, 1H); 7,30 (m, 4H) (CDCl ₃)
67a	H	H	Cl	H	H	CCH ₃	CH	H	CCH ₃	HCl 182-184°C	3432 (b.a.), 2936, 2570, 1495, 1410, 1298, 1097, 804, 752 KBr	1,56 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,14 (s, 6H); 2,70 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,00-3,28 (a.c., 3H); 3,58 (m, 1H); 3,69-3,77 (a.c., 3H); 3,92 (m, 1H);); 5,58 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); 7,42 (AB, J=8,6, 2H); 7,50 (AB, J=8,6, 2H); 10,65 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	Sal / p.f.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
68a	H	H	Cl	H	H	CH	CH	H	CH	102-104°C	2931, 1492, 1280, 1090, 967, 828, 727 KBr	1,56 (t, J=7,5 Hz, 2H); 1,84 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,46 (t, J=7,5 Hz, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,66 (t, J=5,6 Hz, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,92 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,05 (m, 1H); 6,15 (d, J=1,8 Hz, 2H); 6,66 (d, J=1,8 Hz, 2H); 7,26 (AB, J=8,4, 2H); 7,30 (AB, J=8,4, 2H) (CDCl ₃)
69a	H	H	Cl	H	H	CH	CH	H	CH	HCl 194-195°C	2937, 2479, 1492, 1282, 1096, 810, 737 KBr	1,72 (m, 4H); 2,65 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,08-3,22 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,80-4,00 (a.c., 3H); 5,96 (t, J=2,1 Hz, 2H); 6,19 (s, 1H); 6,76 (t, J=2,1 Hz, 2H); 7,42 (AB, J=8,6 Hz, 2H); 7,48 (AB, J=8,6 Hz, 2H); 11,12 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
70 ^a	H	H	Cl	H	H	CH	N	H	N	Citrato 133°C	3384 (b.a.), 3200- 2200(b.a.) 1726, 1702, 1594, 1432, 1221, 1131, 802 KBr	1,54 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,54 (Syst. AB, J=15 Hz, 2H); 2,82 (m, 2H); 2,63 (Syst. AB, J=15 Hz, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,20-3,50 (a.c., 4H); 4,21 (t, J=6,8 Hz, 2H); 6,20 (s, 1H); 7,40 (Syst. AB, J=8,8 Hz, 2H); 7,48 (Syst. AB, J=8,8 Hz, 2H); 7,97 (s, 1H); 8,52 (s, 1H) (DMSO-d ₆)

Ensayos biológicos

Se ha estudiado la actividad analgésica de los productos objeto de la invención en varias pruebas utilizando como animal de experimentación el ratón albino Swiss. A continuación se describen el ensayo de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona, el ensayo de la placa caliente y el ensayo del foco calorífico. Los ejemplos que se indican, dados a simple título de ilustración, describen unos ensayos farmacológicos y no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

El ensayo de las contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona se realizó siguiendo el método descrito por E. Siegmund y cols. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95 : 729-731, 1957). En esta prueba los ratones recibieron el producto por vía oral o por vía sub-cutánea (s.c.) y a los 60 minutos (después de la vía oral) o a los 30 minutos (después de la vía s.c.) recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.) de una solución acuosa al 0,02 % de fenilbenzoquinona, a la dosis de 10 ml/kg. El grado de analgesia se expresó como un porcentaje de las contorsiones respecto al grupo control a cada una de las dosis ensayadas. Con los resultados obtenidos se calculó la dosis eficaz-50 (ED-50), es decir la dosis capaz de inhibir un 50% las contorsiones inducidas por la fenilbenzoquinona.

El ensayo de la placa caliente se realizó siguiendo el método descrito por M. Ocaña y cols. (Europ.J.Pharmacol. 186 : 377-378, 1990). El producto en estudio se administró por vía s.c. o por vía i.p. y 30 minutos después se registró el efecto analgésico. Para ello los animales se situaban sobre una superficie metálica mantenida a 50°C o a 55°C y se registraba el tiempo transcurrido (latencia) hasta que se producía el lamido de las patas delanteras y el salto. La actividad analgésica se calculaba a cada dosis comparando la potencia del grupo tratado con la del grupo control. Con los resultados obtenidos se calculó la ED-50.

El ensayo de retirada de la cola de un foco calorífico (tail flick) se realizó siguiendo el método descrito por M. Ocaña y cols. (Br. J. Pharmacol. 110 : 1049-1054, 1993). Los ratones se introducían en un

inmovilizador y se situaban en el aparato de tail-flick (LI7100, Letica, S.A). Un haz de luz se enfocaba a la cola, a 4 cm de la punta, y se registraba automáticamente la latencia para la retirada de la cola. Diez minutos antes de administrar el producto en estudio se registraba la latencia basal.

5 Después el producto se administraba por vía s.c. y se registraban las latencias de retirada de la cola a los 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min. Para cada animal se calculó el área bajo la curva de latencia a lo largo del tiempo siguiendo el método descrito por R.J. Tallarida y R.B. Murray (Manual of pharmacologic calculations with computer programs, Springer-

10 Verlag, Berlin, p. 297, 1987). El grado de analgesia de cada dosis se calculó comparando el área bajo la curva de latencia del grupo tratado y del grupo control. Con estos datos se calculó la ED-50.

Los productos objeto de la invención tienen una notable actividad analgésica en el ensayo de las contorsiones inducidas por

15 fenilbenzoquinona. Varios productos tienen actividad del mismo orden que la morfina y claramente superior a la de los productos inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas, como aspirina y dipirona (ver tabla 3).

Además se ha demostrado actividad analgésica en la prueba de la placa caliente, considerada como demostrativa de acción analgésica a

20 nivel de sistema nervioso central (ver tabla 4).

También se ha demostrado actividad analgésica en la prueba del foco calorífico aplicado en la cola de ratón, hallándose buena correspondencia entre los resultados obtenidos en el ensayo de la placa caliente y en el ensayo del foco calorífico (ver tabla 5).

25 Además, se ha demostrado la capacidad de los productos objeto de la invención de tener una actividad analgésica sinérgica con la de otros analgésicos, p.e. pentazocina, como se demuestra con el compuesto del ejemplo 47a (ver tabla 6). Efectivamente, puede verse que el tiempo de latencia en responder con lamido de las patas al poner los ratones en la

30 placa caliente a 55°C, es mucho mayor después del tratamiento conjunto del compuesto del ejemplo 47a y pentazocina que la suma de las latencias de cada uno de los tratamientos por separado.

En resumen, los productos objeto de la invención han demostrado una clara actividad analgésica en distintas pruebas, como fenilbenzoquinona, placa caliente o foco calorífico aplicado a la cola de ratón. La actividad de estos productos ha sido claramente superior a la de los inhibidores de biosíntesis de prostaglandinas, como aspirina y dipirona, y ha demostrado ser de un orden similar al de la morfina. Además se ha demostrado la capacidad de formar combinaciones sinérgicas con otros analgésicos, como puede verse con el compuesto del ejemplo 47a administrado junto con pentazocina en el ensayo de la placa caliente en ratón.

Tabla 3.- Actividad analgésica en ensayo de contorsiones por fenilbenzoquinona en ratón

PRODUCTO	ED-50 (mg/kg)	
	Vía Oral	Vía SC
Ejemplo 5	20	28
Ejemplo 6	80	34
Ejemplo 33a	30	2
Ejemplo 35a	37	1
Ejemplo 38a	5	1
Ejemplo 41a	58	6
Ejemplo 47a	19	26
Ejemplo 48a	38	1
Ejemplo 49a	2	1
Ejemplo 50a	10	2
Ejemplo 51a	9	3
Ejemplo 59a	13	2
Ejemplo 61a	22	2
Ejemplo 63a	44	33
Morfina	4	1
Dipirona	223	24

38

Aspirina	100	80
----------	-----	----

5

Tabla 4.- Actividad analgésica en ensayo de placa caliente (55°C) en ratón

PRODUCTO	ED-50 (mg/kg, sc)
Ejemplo 38a	7
Ejemplo 47a	89
Ejemplo 48a	5
Ejemplo 49a	4
Ejemplo 50a	58
Ejemplo 51a	2
Ejemplo 59a	43
Ejemplo 61a	48
Morfina	2

10

Tabla 5.-Actividad analgésica en ensayo de foco calorífico en cola de ratón

PRODUCTO	ED-50 (mg/kg, sc)
Ejemplo 51a	5
Ejemplo 59a	60
Ejemplo 63a	70
Morfina	4

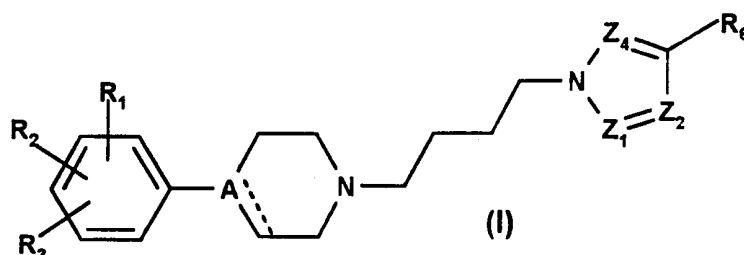
Tabla 6.- Actividad analgésica en el ensayo de placa caliente en ratón.

PRODUCTO	DOSIS	Δ Latencia
----------	-------	-------------------

	(mg/kg, ip)	(Segundos)
Ejemplo 47a	40	5
Pentazocina	10	6
Ejemplo 47a	40	
+	+	20
Pentazocina	10	

REIVINDICACIONES

1. Empleo de un derivado de tetrahidropiridina (o 4-hidroxipiperidina)butilazol de fórmula general (I)



5

donde

R_1 , R_2 y R_3 , idénticos o diferentes representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un radical trifluorometilo, un radical hidroxilo o un radical alcoxilo, y además, dos radicales adyacentes pueden formar parte de un ciclo aromático de seis miembros;

10

A representa un átomo de carbono y la línea punteada representa un enlace adicional, o bien A representa un átomo de carbono unido a un grupo hidroxilo (C-OH) y la línea punteada representa carencia de enlace adicional;

15

Z_1 representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono sustituido que se puede representar por C- R_4 ;

Z_2 representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono sustituido que se puede representar por C- R_5 ;

20

Z_4 representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono sustituido que se puede representar por C- R_7 ;

con la condición de que Z_1 , Z_2 y Z_4 en su conjunto pueden representar, como máximo, dos átomos de nitrógeno; y

25

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 , iguales o diferentes representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , un radical

arilo o arilo sustituido, o bien dos radicales adyacentes pueden formar parte de un ciclo aromático de seis miembros; o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.

2. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I), en donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un radical trifluorometilo, un radical hidroxilo, un radical metoxilo, un radical metilo, un radical etilo, un radical propilo, un radical *isopropilo*, un radical butilo, un radical *isobutilo*, un radical *sec-butilo* y un radical *terc-butilo*, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.

15

3. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I), en donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan de modo que dos radicales adyacentes pueden formar parte de un ciclo aromático de seis miembros, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.

20

4. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I), en donde R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se seleccionan entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un radical metilo, un radical etilo, un radical propilo, un radical *isopropilo*, un radical butilo, un radical *isobutilo*, un radical *sec-butilo*, un radical *terc-butilo*, un radical fenilo, un radical fenilo sustituido por un átomo de flúor, cloro o bromo, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.

25

30

5. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I), en donde R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan de modo que dos radicales adyacentes pueden formar parte de un ciclo aromático de seis miembros, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.

6. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I) seleccionado entre el grupo formado por:

- [1] 4-cloro-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-1*H*-pirazol
- [2] 4,5-dicloro-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-2-metil-1*H*-imidazol
- [3] 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-1*H*-bencimidazol
- [4] 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-1*H*-1,2,4-triazol
- [5] 4-cloro-1-[4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]butil]-1*H*-pirazol
- 15 [6] 4,5-dicloro-1-[4-[4-hidroxi-4-(4-clorofenil)-1-piperidinil]butil]-2-metil-1*H*-imidazol
- [7] 4-cloro-1-[4-[4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperidinil]butil]-1*H*-pirazol
- [8] 4,5-dicloro-1-[4-[4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperidinil]butil]-2-metil-1*H*-imidazol
- 20 [9] 4,5-dicloro-1-[4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]butil]-2-metil-1*H*-imidazol
- [10] 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-1*H*-indol
- [11] 4,5-dicloro-1-[4-[4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidinil]butil]-2-metil-1*H*-imidazol
- 25 [12] 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-1*H*-pirazol
- [13] 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-1*H*-indazol
- [14] 2-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-2*H*-indazol
- [15] 4-cloro-1-[4-[4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidinil]butil]-1*H*-pirazol
- [16] 4-cloro-1-[4-[4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1-piperidinil]butil]-1*H*-pirazol
- 30 [17] 1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-2-fenil-1*H*-imidazol
- [18] 1-[4-[4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidinil]butil]-1*H*-bencimidazol
- [19] 4,5-difenil-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)butil]-1*H*-imidazol

- [20] 4-cloro-1-{4-[4-hidroxi-4-(1-naftil)-1-piperidinil]butil}-1*H*-pirazol
- [21] 4-cloro-1-{4-[4-hidroxi-4-(2-naftil)-1-piperidinil]butil}-1*H*-pirazol
- [22] 4-cloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [23] 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-bencimidazol
- 5 [24] 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-1,2,4-triazol
- [25] 4-cloro-1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [26] 4,5-dicloro-1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2-metil-1*H*-imidazol
- 10 [27] 4-cloro-1-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [28] 4,5-dicloro-2-metil-1-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-imidazol
- [29] 4-cloro-1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- 15 [30] 4,5-dicloro-1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2-metil-1*H*-imidazol
- [31] 4,5-dicloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2-metil-1*H*-imidazol
- [32] clorhidrato de 4,5-dicloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2-metil-1*H*-imidazol
- 20 [33] diclorhidrato de 4,5-dicloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2-metil-1*H*-imidazol
- [34] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-indol
- [35] 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-indol
- 25 [36] 4,5-dicloro-2-metil-1-{4-[4-(4-metilfenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-imidazol
- [37] 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [38] 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-indazol
- [39] 2-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2*H*-indazol
- 30 [40] 4-cloro-1-{4-[4-(4-metilfenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [41] 4-cloro-1-{4-[4-(4-metoxifenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [42] 4-cloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]propil}-1*H*-pirazol

- [43] 4,5-dicloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]propil}-2-metil-1*H*-imidazol
- [44] 2-fenil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-imidazol
- [45] 1-{4-[4-(4-metilfenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-bencimidazol
- 5 [46] 4,5-difenil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-imidazol
- [47] 4-cloro-1-{4-[4-(1-naftil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [48] 4-cloro-1-{4-[4-(2-naftil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol
- [49] 1-{2-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]etil}-1*H*-bencimidazol.
- [50] Clorhidrato de 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-
10 bencimidazol.
- [51] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-bencimidazol.
- [52] Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-ben-
cimidazol.
- [53] Clorhidrato de 4,5-dicloro-2-metil-1-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)-1-(1,2,3,6-
15 tetra- hidropiridinil)]butil}-1*H*-imidazol.
- [54] Clorhidrato de 4-cloro-1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol.
- [55] Clorhidrato de 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-indazol.
- [56] Clorhidrato de 4,5-dicloro-1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-2-metil-1*H*-imidazol.
20
- [57] Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1*H*-pirazol.
- [58] 4-(4-clorofenil)-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirazol.
- [59] Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-
25 triazol.
- [60] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-triazol.
- [61] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2-metil-1*H*-bencimidazol.
- [62] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-indazol.
- 30 [63] 2-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2*H*-indazol.
- [64] Clorhidrato de 2-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2*H*-benzotriazol.

- [65] 2-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2H-benzotriazol.
- [66] Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-benzotriazol.
- [67] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-benzotriazol.
- 5 [68] Clorhidrato de 4-cloro-1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-pirazol.
- [69] Clorhidrato de 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-pirazol.
- [70] Clorhidrato de 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-triazol.
- [71] Clorhidrato de 2-fenil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-imidazol.
- 10 [72] Clorhidrato de 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-pirrol.
- [73] 1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-pirrol.
- [74] 4-(4-clorofenil)-1-[4-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)]butil}-1H-pirazol.
- [75] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]butil}-1H-bencimidazol.
- 15 [76] 4-cloro-1-{4-[4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperidinil]butil}-1H-pirazol.
- [77] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]butil}-1H-indazol.
- [78] 2-{4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]butil}-2H-indazol.
- [79] 2-{4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]butil}-2H-benzotriazol.
- [80] 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]butil}-1H-benzotriazol.
- 20 [81] 3-cloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-indazol.
- [82] Clorhidrato de 3-cloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-indazol.
- [83] 1-{4-[4-hidroxi-4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil]butil}-1H-triazol.
- [84] 1-{4-[4-hidroxi-4-(4-clorofenil)-1-piperidinil]butil}-1H-triazol.
- 25 [85] Clorhidrato de 4,5-dicloro-1-{4-[4-(4-hidroxifenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-2-metil-1H-imidazol.
- [86] Clorhidrato de 4,5-dicloro-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-imidazol.
- [87] Citrato de 1-{4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-triazol.
- 30 [88] 1-{4-[4-(4-bromofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1H-triazol.

- [89] Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-bromofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-triazol.
- [90] 1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-triazol.
- [91] Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-triazol.
- 5 [92] 2-fenil-1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1*H*-imidazol.
- [93] Clorhidrato de 2-fenil-1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]-butil}-1*H*-imidazol.
- [94] 2,5-dimetil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirrol.
- 10 [95] Clorhidrato de 2,5-dimetil-1-{4-[4-fenil-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirrol.
- [96] 2,5-dimetil-1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirrol.
- [97] Clorhidrato de 2,5-dimetil-1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirrol.
- 15 [98] 1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirrol.
- [99] Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-pirrol.
- [100] Citrato de 1-{4-[4-(4-clorofenil)-1-(1,2,3,6-tetrahidropiridinil)]butil}-1*H*-triazol.
- 20 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.

7. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, junto con otro

25 analgésico de los usados habitualmente para el tratamiento del dolor, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, del dolor neuropático o del dolor nociceptivo en mamíferos, incluido el hombre.