



4-AMINOPIPERIDINAS Y ESPIRO-4-PIPERIDINAS: IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA Y ESFUERZOS SINTÉTICOS

4-AMINOPIPERIDINES AND SPIRO-4-PIPERIDINES: PHARMACOLOGICAL IMPORTANCE AND SYNTHETIC EFFORTS

L. Y. Vargas-Méndez, V. V. Kouznetsov

*Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander, A.A. 678, Bucaramanga, Colombia
kouznet@uis.edu.co*

Resumen

Los compuestos piperidínicos de origen tanto natural como sintético son de gran interés científico debido a su amplio rango de actividades biológicas: analgésica, neuroléptica, neurotrópica, etc. Se discuten las propiedades químicas y farmacológicas de algunos representantes muy importantes del anillo piperidínico incluyendo a las 4-aminopiperidinas y las espiro-4-piperidinas.

Palabras clave: piperidinas, 4-aminopiperidinas, espiro-4-piperidinas, actividades biológicas.

Abstract

The piperidine compounds from natural or synthetic origin are of a great scientific interest due to his wide status of biological activities: analgesic, neuroleptic, neurotropic, etc. Chemical and pharmacological properties of the piperidine ring, including 4-aminopiperidines and spiro-4-piperidines are discussed in this paper.

Key words: piperidines, spiro-4-piperidines, 4-aminopiperidines, biological activities.

INTRODUCCIÓN

Al comienzo del tercer milenio, la química orgánica se cataloga como una ciencia central en el entendimiento de los fenómenos naturales a nivel molecular, desarrollando sus métodos y objetos, y ampliando sus esferas de actividades. Una de estas actividades es la construcción intencional de moléculas de uso práctico, la cual se basa en el diseño y desarrollo de nuevos reactivos, catalizadores, y reacciones para mejorar el proceso de síntesis de las moléculas deseadas. Por otro lado, la medicina moderna requiere la intensificación del trabajo en la elaboración de fármacos para combatir enfermedades de origen diverso. Por tanto, una de las tareas más importantes de la química orgánica es el desarrollo de nuevas moléculas con múltiples funciones químicas (polifuncionalizadas), de peso molecular bajo (< 500 Da, moléculas pequeñas) y con marcada actividad fisiológica. La tarea de identificación y optimización de nuevas sustancias químicas que pueden interactuar específicamente con las dianas (blancos) terapéuticos es importante sin ninguna duda. Entre esas sustancias químicas se encuentra un grupo muy particular de compuestos orgánicos, –los heterociclos nitrogenados–. Por tanto, no es sorprendente que se haya empleado y se empleen muchos esfuerzos en el estudio de su síntesis y su química. Las piperidinas y sus benzoanálogos, –las tetrahydroquinolinas–, son los representantes más estudiados y más interesantes de los compuestos heterocíclicos, cuyo importante *rol* en el estudio de la química de productos naturales y de fármacos es reconocido por parte de los químicos orgánicos, los químicos medicinales y los biólogos desde hace mucho tiempo. Por eso, el conocimiento de la química de los derivados de estos sistemas es siempre de gran utilidad, y de suma importancia para el desarrollo de la química orgánica y biomolecular.

Una gran parte de la investigación actual en química heterocíclica está dirigida a descubrir nuevos métodos de síntesis, que generen nuevas moléculas heterocíclicas como posibles agentes quimioterapéuticos de múltiple uso. En este sentido, nuevas moléculas que contienen los anillos de la piperidina y/o la tetrahydroquinolina se consideran como modelos muy atractivos en la búsqueda, y el desarrollo de los posibles candidatos a fármacos teniendo como base estructural el anillo piperidínico. La combinación formal de diferentes anillos heterocíclicos farmacóforos es siempre útil para la síntesis dirigida de sustancias bioactivas. Los anillos de quinolina, piridina y sus formas reducidas (dihydroquinolinas, tetrahydroquinolinas y piperidinas) constituyen la base estructural de muchas medicinas que forman parte del arsenal de medios curativos contra múltiples enfermedades, desde infecciones micóticas y parasitarias hasta trastornos psíquicos y neuromusculares, entre otras. Los esqueletos de la dihydro- o tetrahydroquinolina y de la piperidina *en sí mismos* forman parte de muchísimas moléculas naturales, principalmente de los alcaloides, cuyas arquitecturas moleculares y funciones biológicas han estado y están en el centro de atención de los químicos orgánicos, químicos medicinales y fitoquímicos. Sin embargo, cuando se trata de los sistemas heterocíclicos que unen estos anillos en una estructura molecular, bien sea espirounión o unión por un enlace C-C simple, la literatura química no ofrece información completa (química, biológica o farmacológica) del comportamiento y modo de acción de los derivados de la tetrahydro(dihydro)quinolina con un anillo piperidínico. Debido a la escasez de información, y a que las estructuras de estas moléculas se consideran como estructuras privilegiadas en la búsqueda de nuevos modelos biofarmacológicos, en el LQOBio se desarrollan diseños racionales para su construcción con el empleo de re-

acciones de arilación intramolecular de nuevos aminoalquenos. La posibilidad de preparar derivados de ambos sistemas daría una plataforma conveniente para el descubrimiento de candidatos a fármacos que contengan puntos de diversidad fácilmente modificables. El diseño de nuevas rutas sintéticas, que culminen con la obtención y estudio de los derivados de la 3',4'-dihidroespiro[piperidin-4,2'-quinolina], se convierte en una labor relevante e interesante, que no sólo aporta a la ampliación de los conocimientos de las tácticas y estrategias de síntesis heterocíclica, sino que además, interactúa con otras áreas afines a la química orgánica, como lo son la química medicinal, la farmacología y la biología.

DESARROLLO EN LA SÍNTESIS DE LAS MOLÉCULAS PIPERIDÍNICAS

El anillo piperidínico

El anillo piperidínico es una estructura ubicua, característica en muchos productos alcaloidales y candidatos a fármacos (Rubiralta *et al.*, 1991). Se calcula que durante julio de 1988 y diciembre de 1998 miles de compuestos piperidínicos (alrede-

dor de 12 000) fueron mencionados en los estudios clínicos y preclínicos de los desarrollos farmacéuticos (Watson *et al.*, 2000). Aún más, no es sorprendente que la 1,4-disustitución en la piperidina predomine en la literatura debido a la facilidad en la síntesis y a la ausencia de las numerosas complicaciones estereoquímicas presentes en los otros tipos de sustitución.

Desde 1993 se encuentran en el mercado farmacéutico cuatro nuevos productos que poseen este tipo de sustitución como componente central (figura 1). El aricep (donepezil, **1**), un inhibidor de la acetilcolinesterasa (Akasofu *et al.*, 2006) aprobado por la FDA en 1998, es corrientemente prescrito para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer. El naramig (natriptan, **2**), un agonista de la 5-HT_{1D} y de la 5-HT_{1B}, se ha mostrado como una promesa en el tratamiento de los dolores de cabeza tipo migraña (Yevich *et al.*, 1997). Finalmente, el risperdal (risperidona, **3**) y el serdolect (sertindole, **4**), ambos antagonistas no selectivos de la 5-HT₂ y de la dopamina D₂, son utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia (Andersen *et al.*, 1996; Marder *et al.*, 1997).

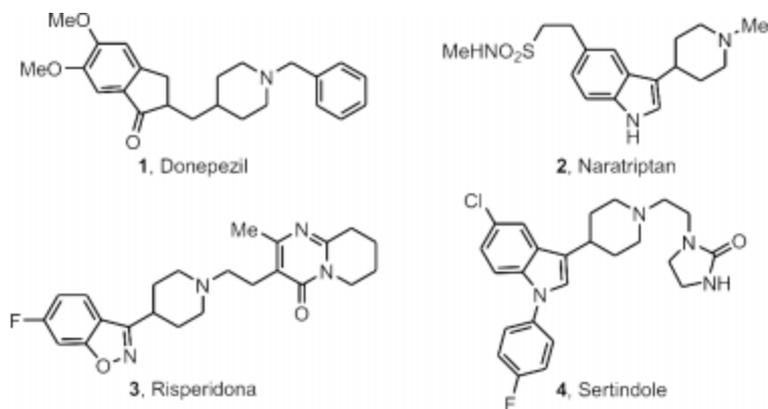


FIGURA 1. Productos recientemente lanzados al mercado, que contienen el anillo piperidínico 1,4-disustituido como uno de los principales componentes.

La eliminación del dolor es uno de los problemas centrales de la medicina. En este sentido, los derivados piperidínicos tienen un papel importante de fármacos líderes. Continuamente, se mencionan en la literatura nuevos e interesantes derivados de la piperidina con selectividades particulares: analgésicos narcóticos (Bagley *et al.*, 1991), antagonistas de los receptores muscarínicos M_3 (Ogino *et al.*, 2003), antagonistas de los receptores de la serotonina 5-HT_{2A} (Metwally *et al.*, 1998). Por esto, se considera interesante hacer un breve recuento de la estrategia seguida en la síntesis de los analgésicos de la serie piperidínica.

En 1938 las investigaciones de los aminoésteres como potenciales anticolinérgicos, llevaron a Eislieb y Schaumann a encontrar varios analgésicos (Gringauz, 1997). El compuesto más importante, pero no el único, usado en clínica y sometido a amplios estudios fue la 4-carboetoxi-1-metil-4-fenilpiperidina **5**, la petidina (meperidina, démerol) (figura 2).

Los análogos de la petidina con la función éster invertida y metilados en las posiciones C-2 y C-5, denominados promedoles **7**, son analgésicos potentes (Gringauz, 1997). Estos fármacos aún se usan en clínica, no obstante, son adictivos y provocan una significativa depresión respiratoria. Durante los análisis retrosintéticos del esqueleto de la morfina **8**, que precedieron a su síntesis total, se reconocieron fragmentos en los que la base primaria es el anillo piperidínico (Gates *et al.*, 1952; Gates *et al.*, 1958). Este ejemplo clásico de un descubrimiento causal, produjo gran interés debido a la sencillez estructural del *retron* **6**, –el mismo prototipo farmacológico del promedol y la petidina–. Esta simplificación y la introducción de un átomo de nitrógeno (amida) entre los anillos, y la extensión del sustituyente en el átomo de nitrógeno piperidínico, proporcionó el fentanil (1964) **9**, que es unas 350 veces más activo que la petidina (unas 50 veces en el hombre), y el alfentanil **10**, en los años 1970-1975 (Gringauz, 1997) (figura 3).

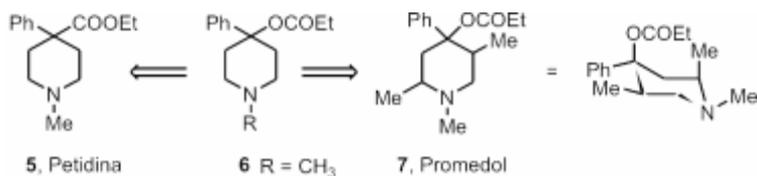


FIGURA 2. 4-Fenilpiperidina **6** como *retron* de la petidina y el promedol.

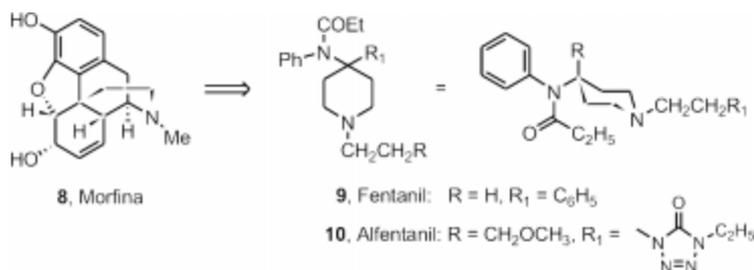


FIGURA 3. Morfina como prototipo en el desarrollo de nuevos fármacos.

El interés sintético y farmacológico por los anteriores prototipos estructurales se ha mantenido en un alto nivel durante más de cincuenta años. Una amplia variedad de moléculas desarrolladas han mostrado que la bioactividad de este tipo de piperidinas depende en gran medida de la naturaleza de la sustitución sobre el nitrógeno endocíclico. Como ejemplos se puede mencionar el caso del relajante muscular anileridina **11** (Leander, 1978) y el analgésico opioide “superpotente” ohmefentanil **12** (Brine *et al.*, 1995). El isómero-(2S, 3R, 4S) del ohmefentanil es 20.000-50.000 veces más potente que la morfina, en monos rhesus (figura 4).

En esta serie, se ha notado que los análogos sin un sustituyente éster o amida en la posición C-4, son analgésicos débiles o inactivos, pero la manipulación estructu-

ral de la prodina **13** llevó a Janssen a descubrir el haloperidol **14**, un agente antipsicótico (Hanssen *et al.*, 1958) y generó una nueva familia de moléculas con alta afinidad y selectividad a receptores del tipo NMDA (Déchamps *et al.*, 2005; Greenamyre *et al.*, 1991; Small *et al.*, 1997) como el agente Ro 67-8867 **15** (figura 5). Se cree que la sobreactivación de los receptores del NMDA por el glutamato juega un papel importante en numerosos desórdenes neurodegenerativos de tipo crónico como la epilepsia, el mal de Parkinson y la muerte neuronal por hipoxia, característica de la enfermedad de Stroke.

Los estudios en el área de la “quimioterapia de la mente” llevaron al descubrimiento de varios grupos clínicamente importantes de neurolépticos derivados de la piperidina: las butirofenonas **16**, los tioxantanos **17**, las

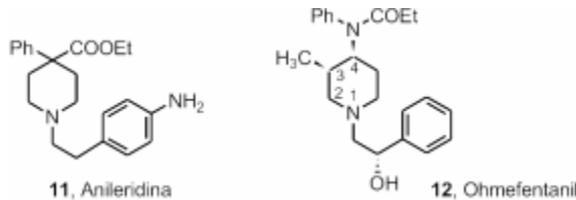


FIGURA 4. Analgésicos opioides anileridina y ohmefentanil.

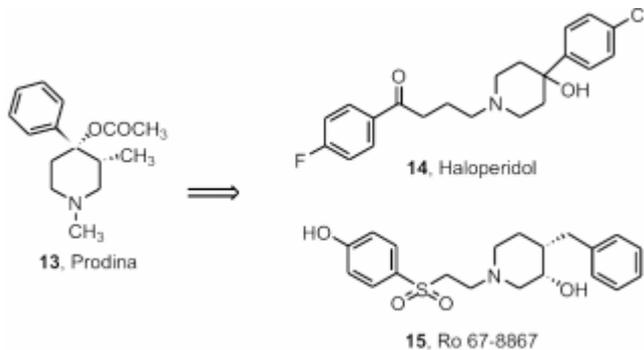


FIGURA 5. Agentes antipsicóticos usados en el tratamiento de la esquizofrenia.

difenilbutilaminas **18** y las fenotiazinas **19** (Gringauz, 1997) (figura 6).

Debido a los aspectos biológicos de las piperidinas mencionados anteriormente, la preparación efectiva del anillo piperidínico y la química de sus derivados sobre todo los sustituidos en posición C-4, ha sido siempre un centro de interés para los químicos orgánicos sintéticos (Weintraub *et al.*, 2003; Kuznetsov, 1991).

Preparación de las 4-aminopiperidinas

Dentro de esta serie de piperidinas, se destacan sobremanera las diversas 4-aminopiperidinas, las cuales son importantes intermedios sintéticos para la preparación de varios alcaloides y fármacos. En la literatura abundan los ejemplos de preparación de los derivados de 4-aminopiperidinas, aquí se citan varios artículos de importancia para dar un panorama general de estos procesos. Las más simples 4-aminopiperidinas **23** se pueden preparar a través de la formación de oximas **21** derivadas de las γ -piperidonas **20** y posterior reducción sea catalítica o química; éstas también pueden obtenerse a partir de las sales de piridinio **26** vía reducción en presencia de Pt. El principal método de obtención de aminas secundarias **23** de la serie piperidínica es la reducción de las bases de Schiff **22**, obtenidas por la reacción entre las γ -piperidonas **20**

y las correspondientes aminas aromáticas (Vartanyan, 1983). La reducción se puede realizar con ayuda de los hidruros mixtos de metales y también por hidrogenación catalítica. La reacción entre las bases de Schiff **22** y reactivos de Grignard (y organolitíados) es una ruta tradicional que conduce a la formación de las aminas secundarias **24**. Para la obtención de aminas secundarias piperidínicas a partir de la γ -piperidona y aminas alifáticas se utiliza la reacción de aminación reductiva, en presencia de los siguientes catalizadores: Pt, Pd, Ni_{Re}, y también NaBH₄, NaCNBH₃. La formación de aminas terciarias piperidínicas **25** se puede llevar a cabo con reacciones de alquilación o arilación, por los correspondientes halogenuros de alquilo o arilo, de las aminas secundarias, en presencia de K₂CO₃ y Cu en polvo (figura 7) (Vartanyan, 1983). La química de todas las 4-aminopiperidinas es relativamente sencilla y consiste en reacciones de alquilación, arilación, arilsulfonación, acilación, etc. que dan una diversidad enorme de “andamios” moleculares piperidínicos. A su vez, los N-derivados también se utilizan ampliamente en la química medicinal. Aunque estas transformaciones son sencillas, cada año se desarrollan nuevos procesos en la química de piperidinas, que pueden ser útiles en la búsqueda de nuevos modelos selectivos de alta afinidad con los receptores biológicos.

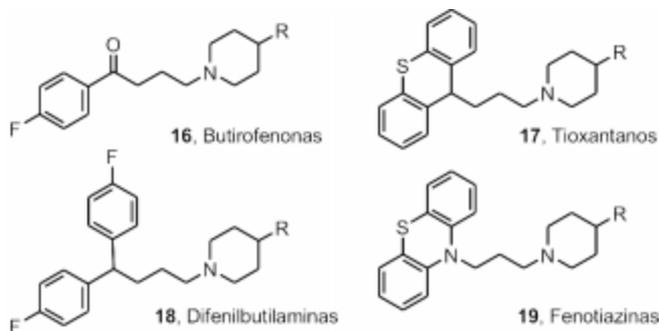


FIGURA 6. Estructuras de las familias de neurolépticos derivados de la piperidina.

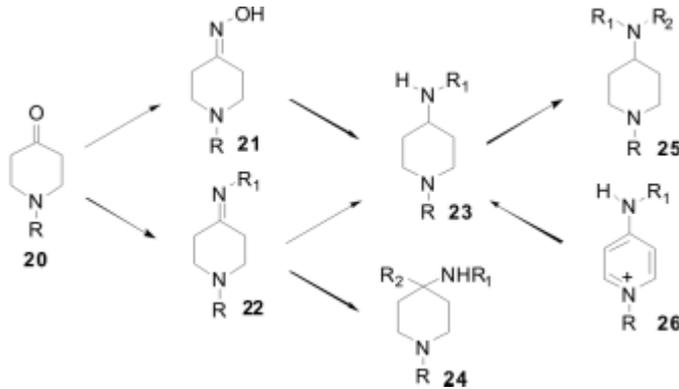


FIGURA 7. Rutas generales de obtención de las 4-aminopiperidinas.

Las nuevas N-alkil-4-N-alkilaminopiperidinas **29** fueron sintetizadas usando la reacción de alquilación entre las 4-alkilaminopiperidinas **28**, y halogenuros de alquilo (yoduro de butilo, bromuro de cinnamilo, etc.). Los sustratos clave, –las N-bencil-4-alkilaminopiperidinas **27**– se prepararon a partir de la N-bencil-4-aminopiperidina o de la N-bencil- γ -piperidona (Teodori *et al.*, 2004) (figura 8). Las piperidinas **29** se desarrollaron como fármacos bloqueadores contra el dolor de tipo neuropático.

En la búsqueda de nuevos agentes antimaláricos se diseñaron nuevos derivados piperidínicos, cuya ruta sintética comienza con la aminorreducción de la N-bencil- γ -piperidona **30**, con el 3-cloroaminopropano y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en presencia de ácido acético y trietilamina (Brinner *et al.*, 2005). Las aminas secundarias **31** protegidas con el grupo Boc fueron alquiladas con dietilamina y desbenciladas obteniéndose las amidas **32**, las cuales fueron alquiladas reductivamente, con una serie de aldehídos y desprotegidas para dar los análogos piperidínicos **33** de la cloroquina **34** (Jiang *et al.*, 2004) (figura 9).

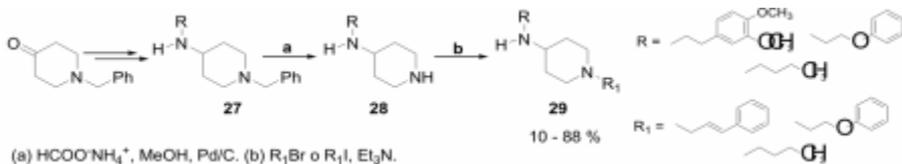


FIGURA 8. Preparación de las N-alkil-4-N-alkilaminopiperidinas.

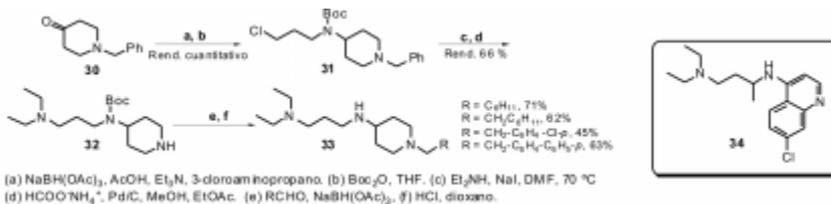


FIGURA 9. Preparación de derivados piperidínicos antimaláricos.

Otros precursores útiles en la diversificación de las 4-aminopiperidinas son: la N-Boc- γ -piperidona **35** y la N-Boc-4-aminopiperidina **36**. Teniendo en cuenta su importancia sintética se desarrolló una simple pero efectiva síntesis del *sinton* **36**. Su nueva síntesis consistió en la fácil aminación reductiva del producto comercial **35** con hidrógeno molecular y amoníaco en solución metanólica, en presencia de cantidades catalíticas de paladio sobre carbón (Jiang *et al.*, 2004) (figura 10).

Ejemplos, donde las 4-aminopiperidinas forman parte del sistema heterocíclico de fármacos potenciales, son bastantes en la literatura química medicinal. Es así, que se

encuentran las N-(piperidinil-4)-1,2-dihidrobenzooxazinonas **39**, antagonistas no-peptídicos, selectivos de los receptores de la hormona oxitocina. La síntesis convergente de los heterociclos **39** inicia con la aminorreducción de la N-Boc- γ -piperidona **35**, con el alcohol 2-aminobencílico para dar la 4-N-amilamino-N-Boc-piperidina **37**. Esta última es ciclada en presencia de trifosgeno en la 1-(piperidinil-4)-1,4-dihidrobenz[d][1,3]oxazin-2-ona **38**. Con este intermedio heterocíclico se completa la preparación de las piperidinas **39** (Bell *et al.*, 1998) (figura 11).

Trabajando en la identificación de antagonistas de la hormona MCH (hormona

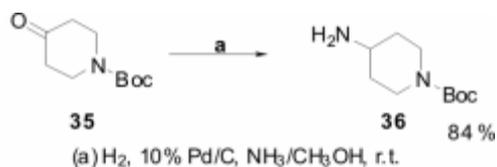


FIGURA 10. Síntesis de la N-Boc-4-aminopiperidina.

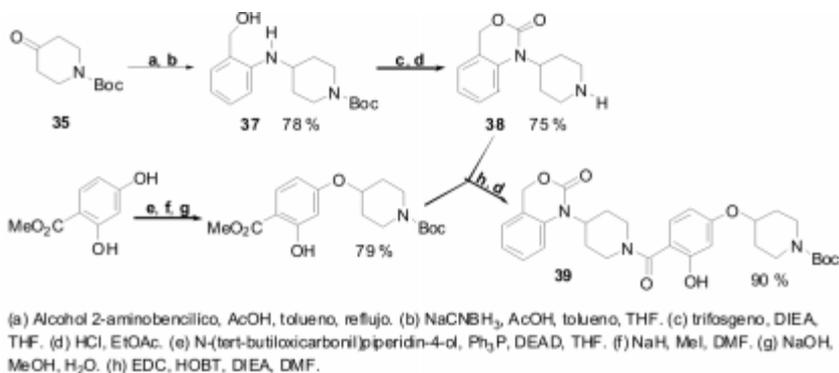


FIGURA 11. Preparación de N-(piperidinil-4)-1,2-dihidrobenzooxazinonas.

melanocito concentrante) (Vasudevan *et al.*, 2005; Kym *et al.*, 2006), científicos de los laboratorios Abbott descubrieron una serie de N-(piperidinil-4)benzamidas **43** con esta actividad; su síntesis involucra tres pasos comunes (N-alquilación del nitrógeno endocíclico **41**, desprotección **42** y posterior acilación del nitrógeno exocíclico del anillo **43**), a partir de la 1-H-4-N-Boc-aminopiperidina **40** (Vasudevan *et al.*, 2005) (figura 12).

Para lograr preparar las N-(piperidinil-4)nicotinamidas **47** como antagonistas del receptor del neuropéptido MCH, se usó la N-Boc-4-aminopiperidina **36**, la cual, por

un camino común se transformó en los derivados piperidínicos N-Boc protegidos **45**. La desprotección de este grupo y su posterior alquilación reductiva con varios aldehídos aromáticos condujo a las nicotinamidas **47** con rendimientos aceptables (Vasudevan, LaMarche *et al.*, 2005) (figura 13).

Otros derivados piperidínicos de gran relevancia sintética y biológica son las espiropiperidinas, y como una gran parte de nuestra investigación está dedicada al estudio químico de ellas, a continuación se mencionan los avances en su química y síntesis.

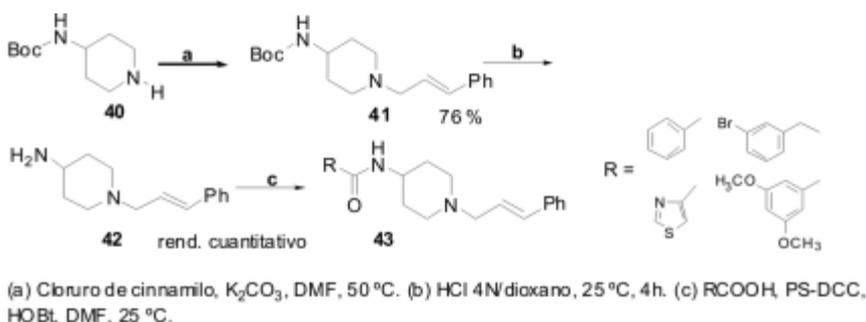


FIGURA 12. Síntesis de las N-(piperidinil-4)benzamidas como antagonistas de la MCHR1.

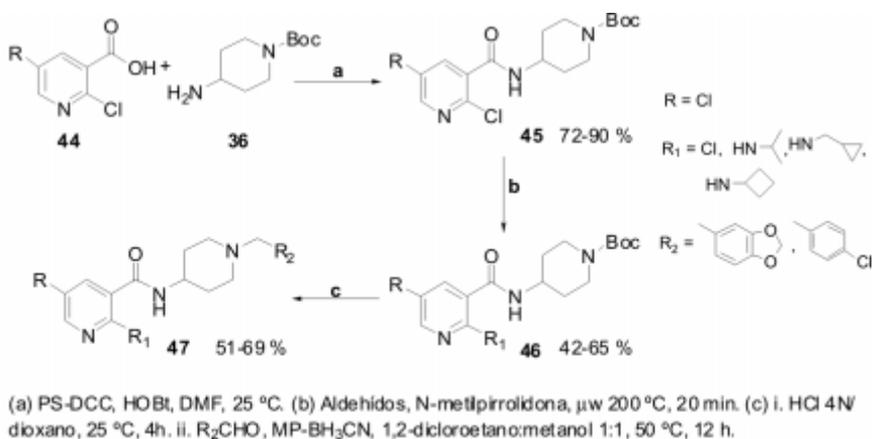


FIGURA 13. Obtención de las nicotinamidas como antagonistas de la MCHR1.

Espiropiperidinas

Las espiropiperidinas son una subclase particular de este sistema heterocíclico. La diversidad molecular de la espiro unión entre piperidina y otros anillos carbocíclicos o heterocíclicos ha generado una pléthora estructural sin precedentes. Revisando múltiples ejemplos de este tipo de espiranos, se puede notar que la naturaleza biosintetiza alcaloides C-2 espiropiperidínicos, p. ej.: la histrionicotoxina **48**, una neurotoxina aislada de las secreciones de la piel de las ranitas *Dendrobatidae* (Daly *et al.*, 1999) y el ácido pinnaico **49**, aislado del bivalvo marino *Pinna muricata* (Chou *et al.*, 1996). Ambos sistemas espiránicos son blancos atractivos en la síntesis orgánica (Dake, 2006); mientras tanto los espiranos C-4 del tipo **50**, surgen en los laboratorios de síntesis orgánica del mundo (figura 14).

La tarea de clasificar estos últimos derivados no es tan fácil, ya que cada año aparece

nueva información química y biológica de ellos. Siguiendo la lógica de nuestro trabajo en esta sección se seleccionan y reseñan los ejemplos más representativos de las piperidinas C-4 espiroenlazadas, tanto con carbociclos, como con heterociclos de diferentes tamaños y naturaleza química. Las estructuras espiroenlazadas a carbociclos de mayor estudio y permanente interés, son las que se unen selectivamente a los σ -receptores (Moltzen *et al.*, 1995; Maier *et al.*, 2002) (agentes antipsicóticos), y al receptor opioide ORL1 (Goto *et al.*, 2006) (analgésicos), entre ellas se encuentran las espiro[tetralina-1,4'-piperidina] **51** y la espiro[indano-1,4'-piperidina] **52** y sus análogos (figura 15).

La preparación de las piperidinas espiroenlazadas con heterociclos casi siempre inicia con la transformación preliminar de las γ -piperidonas. Por ejemplo, la síntesis de la espiropiperidina **57** consta de un gran número de pasos, siete en total, a partir del producto comercial N-bencil- γ -piperidona

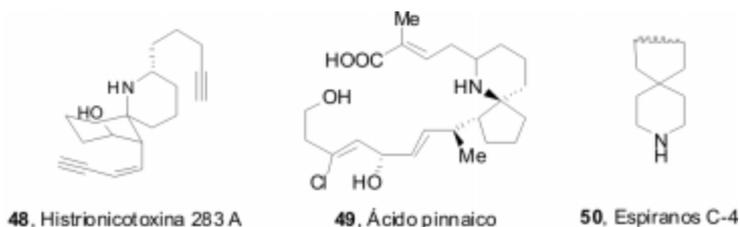


FIGURA 14. Estructuras C-2 y C-4 espiropiperidínicas.

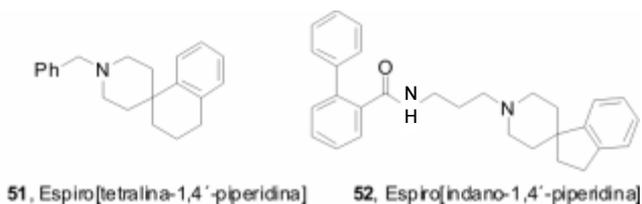


FIGURA 15. Estructuras de las piperidinas espiroenlazadas a carbociclos.

30 (figura 16). El compuesto **57** no es el producto final, es apenas el bloque de construcción para generar nuevos antagonistas de las glucoproteínas IIb y IIIa, los espiranos piperidínicos **58** y **59**, denominados CT51464 y CT51463 (Mehrotra *et al.*, 2004). La formación de la espiro unión es la etapa clave del anterior proceso; ésta se llevó a cabo por medio de la deshidratación del diácido **54** en presencia de DCC.

Otra ruta de acceso a espirouniones es la alquilación del (2-fluorofenil)acetonitrilo **60** con la N,N-(2-cloroetil)-N-Boc-amina **61** en presencia de hidruro de sodio, lo que conduce a la formación del anillo piperidínico **62**; precursor apropiado para formar la 1'-H-espiro[indolina-3,4'-piperidina] **63** (Xie *et al.*, 2004) (figura 17)

Este espirano es la estructura base del agente MK-0677, un potente peptidomimético de la hormona GHS (hormona liberadora de la hormona del crecimiento) (Bednarek *et al.*, 2000). Sin embargo, este último ejemplo de preparación de espiropiperidinas no permite generar gran diversidad estructural, por eso, la N-bencil- γ -piperidona se ha convertido en un material indispensable, relativamente económico, y asequible para la síntesis de otros sistemas heterocíclicos en base de espiropiperidinas.

Los espiranos piperidínicos **67** (denominados como las 1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-dionas) se consideran modelos muy interesantes en los estudios farmacológicos como agonistas y antagonistas del receptor ORL1, que actualmente se conoce como

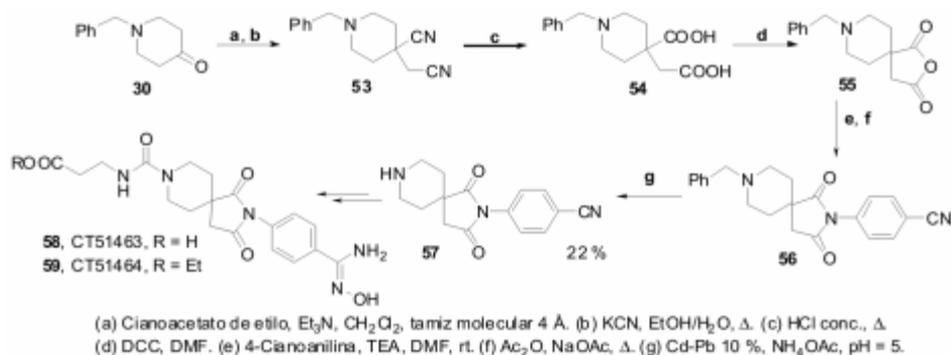


FIGURA 16. Formación de la espirounión en los precursores de las espiropiperidinas CT51464 y CT51463.

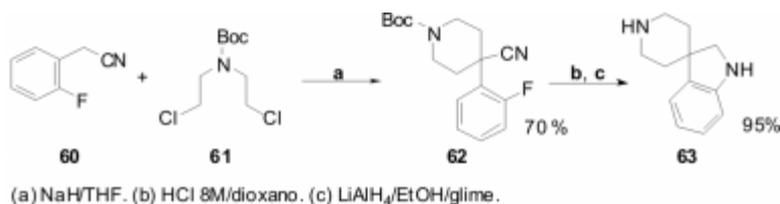


FIGURA 17. Preparación de la 1'-H-espiro[indolina-3,4'-piperidina].

el receptor NOP (receptor de la nociceptina) (Barlocco *et al.*, 2000; Rover *et al.*, 2000). Su síntesis se consigue por una reacción de Strecker multicomponente entre la cetona **30**, cianuro de potasio y varias aminas primarias. La posterior alquilación y ciclación de las 4-ciano-4-N-(arilamino)piperidinas **65** conduce a los precursores, los sustratos espiránicos **66** (Mehrotra *et al.*, 2004; Feldman *et al.*, 1990) (figura 18).

Otros espiranos de interés farmacológico son la espiro[2*H*-1-benzotiopirano-2,4'-piperidina] **71** y la 3,4-dihidroespiro[1-benzopirano-2,4'-piperidina] **72**, ambos

sistemas preparados a través de una ruta similar. La formación de la espiro unión en las 3,4-dihidroespiro[1-benzopirano-2,4'-piperidinas] del tipo **72** se dio por una condensación común, catalizada por bases entre la *N*-Boc- γ -piperidona **35** y la 2-hidroxiacetofenona **68** y sus derivados. Los precursores **69** fueron transformados en las espiro[2*H*-1-benzopirano-2,4'-piperidinas] **70**, por reducción del grupo C=O con borano, y subsecuentes eliminaciones de agua y del grupo *N*-protector. Las etapas finales fueron: *N*-alquilación con el bromuro de 2,4-difluorofenilo e hidrogenación catalítica (Fletcher *et al.*, 2002) (figu-

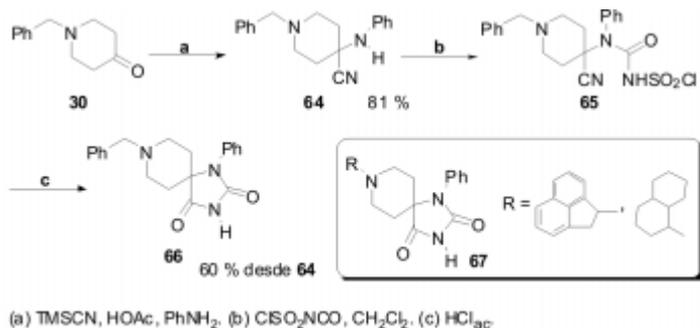


FIGURA 18. Preparación de 1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-dionas.

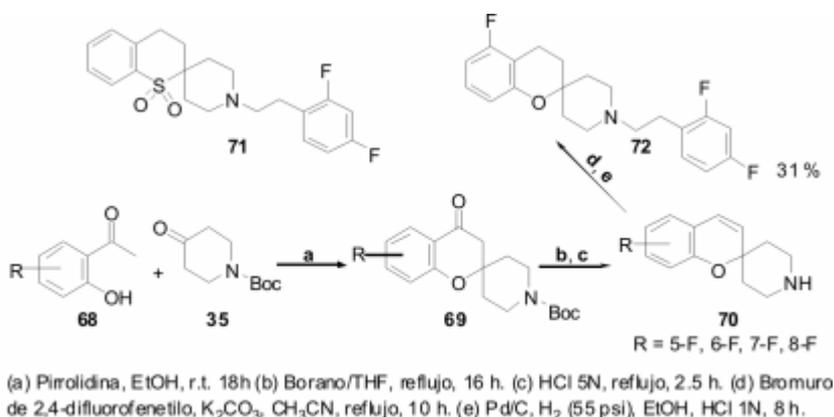


FIGURA 19. Formación de la espiro unión en las 3,4-dihidroespiro[1-benzo(tio)pirano-2,4'-piperidinas].

ra 19). Otra posibilidad de formar la espirouñión entre piperidinas y heterociclos, especialmente nitrogenados, surge del potencial químico de las 4-ariliminopiperidinas derivadas de γ -piperidonas N-sustituidas (Kuznetsov *et al.*, 1994; Varlamov *et al.*, 2002; Zubkov *et al.*, 2004).

Diversas γ -ariliminopiperidinas **73** fueron utilizadas exitosamente en la construcción de nuevos espirosistemas nitrogenados. Sus rutas sintéticas emplean los productos de la reacción de Grignard, las γ -alil- γ -N-arilaminopiperidinas **74** y **76**, como precursores de las epoxioctahidroespiro[isoquinolina-3,4'-piperidinas] **75** y las tetrahidroespiro[3H-2-benzazepina-3,4'-piperidinas] **77** (figura 20).

Tal vez, la reacción entre γ -iminopiperidinas y reactivos de Grignard insaturados es una de las mejores opciones para crear este tipo de espiranos, por su simplicidad y eficacia.

Espiro[piperidina-4,2'-quinolinas]

Teniendo en cuenta que: *i*) el sistema de la espiro[piperidina-4,2'-quinolina] incluye los anillos de quinolina y piperidina los cuales son una clase de compuestos privilegiados en el desarrollo de fármacos; *ii*) hasta el momento no existe información alguna sobre su interacción con diversos receptores biológicos, debido a que sus síntesis no han sido exploradas a fondo, los investigadores piensan que estos sistemas podrían convertirse en modelos muy interesantes en los estudios farmacológicos (Arya *et al.*, 2005).

La presencia de una amplia variedad de productos naturales bioactivos –alcaloides– con el esqueleto tetrahidroquinolínico (Dewick, 2002) ha impulsado el desarrollo de métodos sintéticos dirigidos a la preparación de derivados del anillo de la tetrahidroquinolina. Estos métodos se encuentran revisados (Katritzky *et al.*, 1996; Kouznetsov *et al.*, 1998) para mencionar-

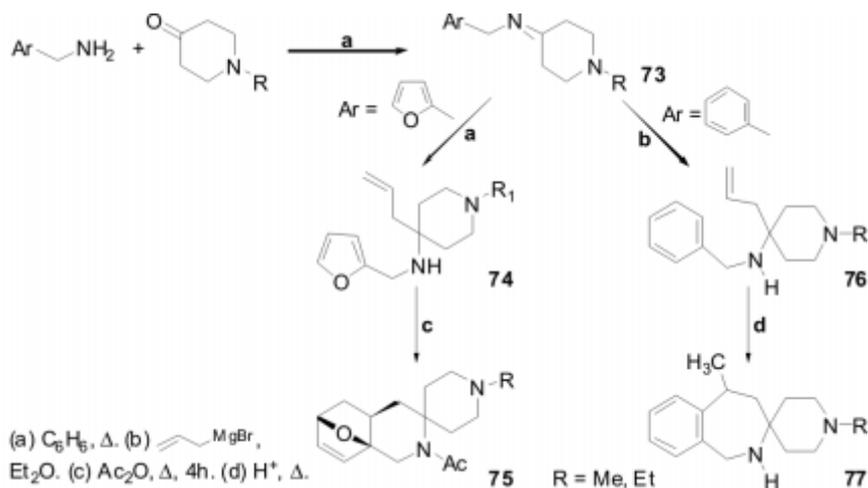


FIGURA 20. Construcción de spiro-4-piperidinas enlazadas con heterociclos a partir de 4-ariliminopiperidinas.

los, se da un breve panorama de su estado de desarrollo. En general, para acceder al anillo tetrahydroquinolínico existen dos métodos tradicionales: hidrogenación de quinolinas y la ciclación intramolecular de precursores acíclicos. La hidrogenación de quinolinas sigue siendo un método efectivo de obtención de tetrahydroquinolinas. Las quinolinas apropiadas son fácilmente accesibles por otros caminos. La reducción directa de la parte heterocíclica del anillo quinolínico se realiza con hidrógeno molecular, y unos pocos catalizadores: PtO_2 , $\text{Co}(\text{estearato})_2$. Varias reducciones químicas incluyen el uso de $\text{Na}/n\text{-BuOH}$, $\text{Ni-Al}/\text{NaOH}$, $\text{HCOOH-NEt}_3/\text{Pd/C}$, $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$, $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HCl}$. La utilización de cada uno de ellos depende de la compatibilidad con las funcionalidades sobre el anillo quinolínico, lo que a veces, limita generar las correspondientes tetrahydroquinolinas. Una táctica que permite ampliar el número

de tetrahydroquinolinas con diversidad de funcionalidades, son las ciclaciones intramoleculares de enlaces tipo C-C y C-N de precursores acíclicos (figura 21).

Se tienen dos posibilidades de cierre de enlace C-C y también dos para formar enlace C-N. Analizando la literatura química (Katritzky *et al.*, 1996; Kouznetsov *et al.*, 1998), se puede notar que tres de ellas (rutas *b*, *c*, y *d*) no pueden ofrecer la formación de sistemas de la espiro[piperidina-4,2'-quinolina]; estas rutas requieren precursores espiránicos poco o difícilmente accesibles. El camino *a* sirve tanto a la formación de espiropiperidinas quinolónicas, como también a las tetrahydroquinolinas sustituidas. Es así, que la alquilación intramolecular de las sales de amonio **78** en presencia de PPA conduce a los derivados tetrahydroquinolínicos **79** (Venkataramu *et al.*, 1977) (figura 22).

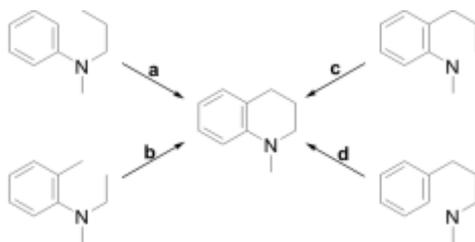


FIGURA 21. Tipos de cierre C-C y C-N para generar el anillo tetrahydroquinolínico.

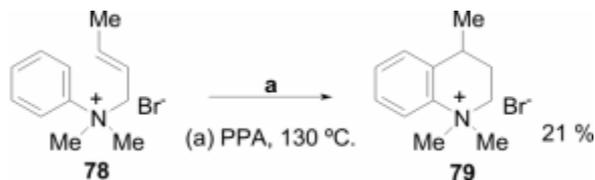


FIGURA 22. Alquilación intramolecular del bromuro anilinio (aminoalqueno) **78**.

El estudio de otros precursores de la ruta *a* llevó a desarrollar un método efectivo de obtención de las tetrahydroquinolinas C-2 y C-4 disustituídas **82**; que consiste en la utilización de las N-aryl-N-(but-3-enil)aminas **81**, formadas a partir de N-arylaldiminas **80** y reactivos de Grignard (Ochoa *et al.*, 2002; Kuznetsov, Aliev *et al.*, 1994; Kuznetsov, Prostakov *et al.*, 1994) (figura 23).

Estos últimos compuestos pueden considerarse como productos de la reacción de hidroarilación catalítica de alquenos. La reacción de hidroarilación consiste en la adición de enlaces C-H, provenientes de un areno, a una sustancia olefínica o a un alquino, generando de esta manera la formación de un nuevo enlace C-C, favorecida por el empleo de catalizadores que optimizan el proceso. La reacción de hidroarilación es considerada como una sustitución electrofílica aromática, que guarda gran similitud con la reacción de alquilación de Friedel-Crafts (Li *et al.*, 2005). El desarrollo de catalizadores para la hidroarilación de olefinas y alquinos ha recibido gran atención por los químicos orgánicos. Para favorecer el proceso de hidroarilación, se han empleado una gran cantidad de catalizadores y variedad de ellos, se destacan los ácidos de Lewis, Brønsted, complejos de paladio y platino (Ogata *et al.*, 1971), y el ion iodonio proveniente de IPy_2BF_4 (Barluenga *et al.*, 2004). La revisión de la literatura química indica que actualmente la reacción de

hidroarilación intramolecular catalizada por diversos ácidos es una herramienta poderosa en la síntesis de heterociclos de seis eslabones, como las tetrahydroquinolinas, las 3,4-dihidroquinolin-2-onas (Conley *et al.*, 1964; Jean-François *et al.*, 1983; Elliot *et al.*, 2004) y cromanos (Jia *et al.*, 2000). Las tetrahydroquinolinas **82** y sus precursores **81** poseen una potente y selectiva actividad antimicótica (Kouznetsov *et al.*, 2000; Urbina *et al.*, 2000; Vargas *et al.*, 2003; Villagra *et al.*, 2003; Suvire *et al.*, 2006), y antiparasitaria (Gómez-Barrio *et al.*, 2006). Los resultados tanto sintéticos como farmacológicos dan valor a la ruta desarrollada en nuestro laboratorio.

Con un simple cambio del componente carbonílico en esta ruta, se puede acceder al sistema de la 3',4' dihidrospiro[piperidina-4,2'-quinolina] **85** (Kouznetsov, 1997; Prostakov *et al.*, 1989). Este componente fue la 1,2,5-trimetil- γ -piperidona (**83**), el mismo material de partida para la fabricación del promedol **7** (figura 24). Luego, este componente poco accesible fue cambiado por el producto comercial: N-Boc- γ -piperidona **35**, para generar las espiro[piperidina-4,2'-quinolinas] **89** y **90** y las tetrahydrospiro[piperidina-4,2'-quinolinas] **94** y **95**, cuyo interés farmacológico se mantiene desde que en los años ochenta se prepara la etoxiquina -1,2-dihidro-6-etoxi-2,2,4-trimetilquinolina (etoxiquina)-, un poderoso antioxidante sintético con acción protectora sobre el sistema nervioso central (Pryor *et al.*, 1988).

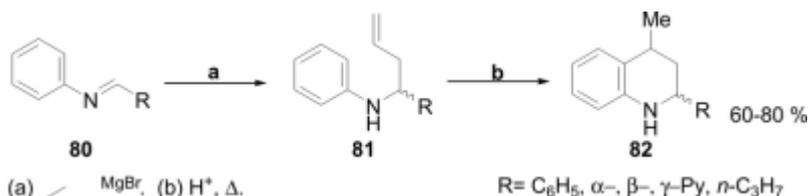


FIGURA 23. Preparación de las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2,4-disustituídas.

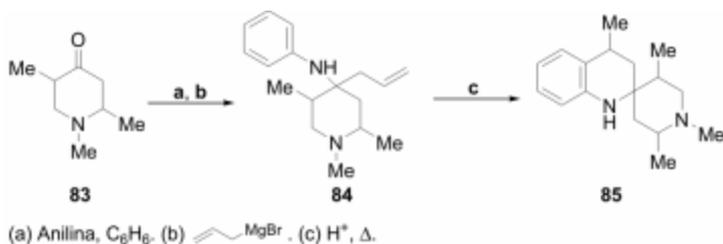


FIGURA 24. Construcción del sistema de la 3',4'-dihidroespiro[piperidina-4,2'-(1H)quinolina].

Series de derivados de ambos sistemas han sido sintetizados, y estudiados para intentar aumentar la lipofilidad y así facilitar la penetración en el sistema nervioso central. La síntesis del espirano **90** consta de seis etapas a partir de 4-etoxianilina **86** y la N-Boc-g-piperidona **35**, utilizando la ciclación 6-*endo-dig* de la 4-N-amilino-piperidina **88** como reacción clave en el proceso (Dorey *et al.*, 2000) (figura 25).

Las tetrahidroespiro[piperidina-4,2'-quinolininas] **94** y **95** fueron diseñados como agentes *mimicas* del α-tocoferol **96**, y al igual que éste, son inhibidores selectivos de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en el plasma. Su síntesis también par-

te del producto comercial: N-Boc-γ-piperidona **35** y consiste en varias reacciones consecutivas: adición de metalilitio a la imina **91**, ciclación 6-*exo-trig*, desprotección del grupo Boc y N-alkilación (Brown *et al.*, 1997) (figura 26). Salta a la vista que estos procesos son poco efectivos en las etapas iniciales (~ 30 %), y la ciclación intramolecular ocurre con rendimientos aceptables (~ 60 %).

Otro modo de efectuar el cierre del enlace C-C, es a través de la famosa y potente reacción de Heck, lo cual fue demostrado por un grupo de químicos franceses; en su aproximación usaron la 4-alil-4-N-(2-bromofenilamino) piperidina **99**, preparada previamente por

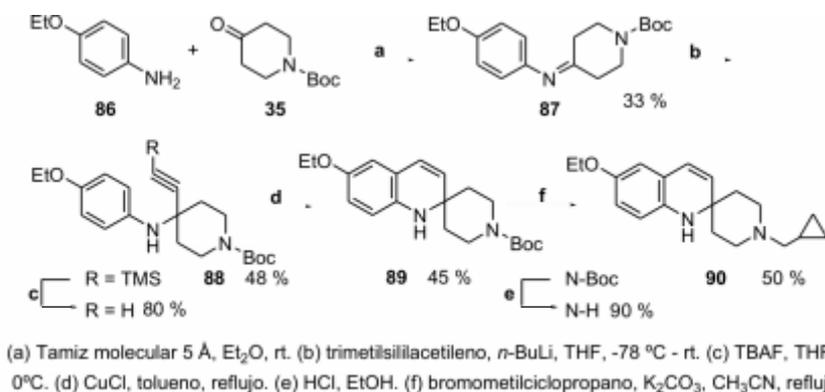
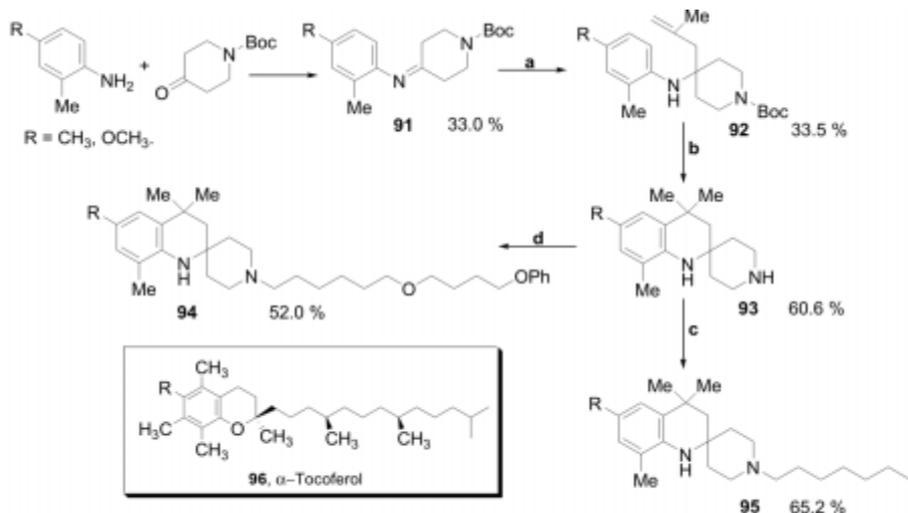


FIGURA 25. Preparación de análogos del antioxidante etoxiquina.



Para R = CH₃: (a) LiCH₂C(=CH₂)CH₃, THF, 30 h. (b) H₂SO₄ conc. 50-60 °C, 10 min. (c) Heptanal, triacetoxiborohidruro de sodio, 1,2-dicloroetano, r.t. 4 h. (d) Bromuro de 11-fenoxi-7-oxaundecilo, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 4h.

FIGURA 26. Preparación de espiropiperidinas antioxidantes con afinidad por las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad.

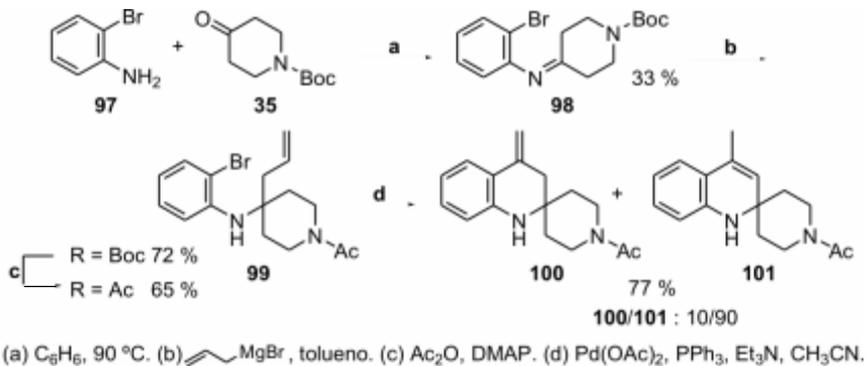


FIGURA 27. Síntesis de espiro[piperidina-4,2'-quinolinas] usando la reacción de Heck.

adición del bromuro de alilmagnesio a la imina **98** (Cossy *et al.*, 1998; Cossy, Poitevin *et al.*, 1998) (figura 27).

A pesar de la efectividad de esta ciclación, la obtención de la espiro[piperidina-4,2'-quinolina] **101** se complicó por la forma-

ción del producto **100** de ciclación 6-*endo-trig*, en muy alta proporción.

Conclusiones

En resumen, esta pequeña parte nos muestra que actualmente existe un solo camino

confiable para construir el sistema de la espiro[piperidina-4,2'-quinolina] con altos rendimientos, y está basado en la reacción de hidroarilación de los alquenos apropiados. La química y el estudio farmacológico de los derivados de este sistema, todavía están en su infancia, al contrario de la (bio)química de las 4-aminopiperidinas, que han sido y siguen siendo ampliamente estudiadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores presentan sus agradecimientos al Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología "Francisco José de Caldas" (COLCIENCIAS-CENIVAM, grant N 432-2004) por su constante apoyo financiero. Leonor Yamile Vargas Méndez agradece también a COLCIENCIAS por su beca doctoral.

LITERATURA CITADA

- AKASOFU, S., KIMURA, M., KOSASA, T., OGURA, H., SAWADA, K. Protective effect of donepezil in primary-cultured rat cortical neurons exposed to *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) toxicity. *European Journal of Pharmacology*, 2006, 530, 215-22.
- ANDERSEN, K., LILJEFORS, T., HYTTTEL, J., PERREGAARD, J. Serotonin 5-HT₂ receptor, dopamine D₂ receptor, and α_1 adrenoceptor antagonists. Conformationally flexible analogues of the atypical antipsychotic sertindole. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, 39, 3723-38.
- ARYA, P., JOSEPH, R., GAN, Z., RAKIC, B.. Exploring new chemical space by stereocontrolled diversity-oriented synthesis. *Chemistry & Biology*, 2005, 12, 163-80.
- BAGLEY, J.R., THOMAS, S.A., RUDO, F.G. New 1-(heterocyclalanyl)-4-(propionanilido)-4-piperidinyl methyl ester and methylene methyl ether analgesics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1991, 34, 827-41.
- BARLOCCO, D., CIGNARELLA, G., GIARDINA, G.A.M., TOMA, L. The opioid-receptor-like 1 (ORL-1) as a potential target for new analgesics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 275-82.
- BARLUENGA, J., TRINCADO, M., RUBIO, E., GONZÁLEZ, J.M. Intramolecular arylation reactions of alkenes: a flexible approach to chromans and tetrahydroquinoline derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126, 3416-17.
- BEDNAREK, M.A., FEIGNER, S.D., PONG, S.S., MCKEE, K.K., HRENIUK, D.L., SILVA, M.V., WARREN, V.A., HOWARD, A.D., VAN DER PLOEG, L.H.Y., HECK, JAMES, V. Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 4370-76.
- BELL, I.M., ERB, J.M., FREIDINGER, R.M., GALLICCHIO, S.N., GUARE, J.P., GUIDOTTI, M.T., HALPIN, R.A., HOBBS, D.W., HOMNICK, C.F., KUO, M.S., LIS, E.V., MATHRE, D.J., MICHELSON, S.R., PAWLUCZYK, J.M., PETTIBONE, D.J., REISS, D.R., VICKERS, S., WILLIAMS, P.D., WOYDEN, C.J. Development of orally active oxytocin antagonists: studies on 1-(1-{4-[1-(2-methyl-1-oxidopyridin-3-ylmethyl)piperidin-4-yloxy]-2-methoxybenzoyl}piperidin-4-yl)-1,4-dihydro-benz[*d*][1,3]oxazin-2-one (L-372, 662) and related pyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41, 2146-53.

- BRINE, G.A., STARA, P.A., YOUNG, L., CARROLL, I.F., SINGH, P., XU, H., ROTHMAN, R.B. Enantiomers of diastereomeric *cis*-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamidas: synthesis, X-ray analysis, and biological activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 38, 1547-57.
- BRINNER, K.M., POWLES, M.A., SCHMATZ, D.M., ELLMAN, J.A. Potent 4-aminopiperidine based antimarial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 345-48.
- BROWN, D.W., MAHON, M.F., NINAN, A., SAINSBURRY, M. The synthesis of antioxidants showing selective affinity for low density lipoproteins. *Journal of Chemistry Society, Perkin Transaction*, 1997, 1, 2329-36.
- CHOU, T., KURAMOTO, M., OTANI, Y., SHIKANO, M., YAZAWA, K., UEMURA, D. Pinnaic acid and tauropinnaic acid: Two novel fatty acids composing a 6-azaspiro[4.5]decane unit from the Okinawan bivalve *Pinna muricata*. *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 3871-74.
- CONLEY, R.T., KNOPKA, W.N. The cyclization of N-phenylcinnamamides to 3,4-dihydro-4-phenylcarbostyrils with polyphosphoric acid. *Journal of Organic Chemistry*, 1964, 29, 496-97.
- COSSY, J., POITEVIN, C., GÓMEZ PARDO, D., PEGLION, J.-L., DESSINGES, A. Synthesis of spiro[quinoline-2,4'-piperidines]. Heck versus radical reaction. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39, 2965-68.
- COSSY, J., POITEVIN, C., GÓMEZ PARDO, D., PEGLION, J.-L., DESSINGES, A. Synthesis of spiro[benzazepine-2,4'-piperidine]. *Journal of Organic Chemistry*, 1998, 63, 4554-57.
- DAKE, G. Recent approaches to the construction of 1-azaspiro[4.5]decanes and related 1-azaspirocycles. *Tetrahedron*, 2006, 62, 3467-92.
- DALY, J.W., GARRAFO, H.M., SPANDE, T.F. *Alkaloids: Chemical and Biological perspectives*, Pelletier S.W., Pergamon-Elsevier, 1999, 13, 2-147.
- DÉCHAMPS, I., GÓMEZ, P.D., KAROYAN, P., COSSY, J. Efficient Enantioselective Formal Synthesis of Ro 67-8867, a NMDA 2B Receptor Antagonist. *Synlett*, 2005, 1170-72.
- DEWICK, P.M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Wiley-Interscience, cap. 6, NY, 2002.
- DOREY, G., LOCKHART, B., LESTAGE, P., CASARA, P. New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10, 935-39.
- ELLIOT, M.C., WORDINGHAM, S.V. Reversibility in Lewis-acid promoted reactions of N-arylcinnamamides. *Synlett*, 2004, 898-900.
- FELDMAN, P.L., BRACKEEN, M.F. A novel route to the 4-anilido-4-(methoxycarbonyl)piperidine class of analgesics. *Journal of Organic Chemistry*, 1990, 55, 4207-09.
- FLETCHER, S.R., BURKAMP, F., BLURTON, P., CHENG, S.K.F., CLARKSON, R., O'CONNOR, D., SPINKS, D., TUDGE, M., VAN NIEL, M.B., PATEL, S., CHAPMAN, K., MARWOOD, R., SHEPHEARD, S., BENTLEY, G., COOK, G., BRISTOW, L.J., CASTRO, J.L., HUTSON, P.H., MACLEOD, A.M. 4-(Phenylsulfonyl)piperidines: novel, selective, and

- bioavailable 5-HT_{2A} receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45, 492-503.
- GATES, M., TSCHUDI, G. The synthesis of morphine. *Journal of the American Chemical Society*, 1952, 74, 1109-10.
- GATES, M., TSCHUDI, G. The synthesis of morphine. *Journal of the American Chemical Society*, 1956, 78, 1380-93.
- GÓMEZ-BARRIO, A., MONTERO-PEREIRA, D., NOGAL-RUIZ, J.J., ESCARIO, J.A., MUELAS-SERRANO, S., KOUZNETSOV, V.V., VARGAS MÉNDEZ, L.Y., URBINA GONZÁLES, J.M., OCHOA, C. Antiparasitic properties of homoallylamines and related compounds. *Acta Parasitologica*, 2006, 51, 73-8.
- GOTO, Y., ARAI-OTSUKI, S., TACHIBANA, Y., ICHIKAWA, D., OZAKI, S., TAKAHASHI, H., IWASAWA, Y., OKAMOTO, SHOKI OKUDA, O., OHTA, H., SAGARA, T. Identification of a novel spiro piperidine opioid receptor-like 1 antagonist class by a focused library approach featuring 3D-pharmacophore similarity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49, 847-49.
- GREENAMYRE, J.T., O'BRIEN, C.F. N-methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 1991, 48, 977-81.
- GRINGAUZ, A. *Introduction to Medicinal Chemistry. How Drugs Act and Why*. Wiley-VCH, New York, 1997, 172-73.
- JANSSEN, P.A.J., VAN DE WESTERINGH, C., JAGENEAU, A.H.M., DEMOEN, P.J.A., HERMANS, B.K.F., VAN DAELE, G.H.P., SCHELLEKENS, K.H.L., VAN DER EYCKEN, C.A.M., NIEMEGERX, C.J.E. Chemistry and pharmacology of CNS depressants related to 4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)butyrophenone. Part I-synthesis and screening data in mice. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1959, 1, 281-97.
- JEAN-FRANÇOIS, E.D., CHENAULT, J. Reactivity of arylcinnamates in polyphosphoric acid (PPA): cyclisation and rearrangement reactions. *Heterocycles*, 1983, 20, 2401-4.
- JIA, C., PIAO, D., KITAMURA, T., FUJIWARA, Y. New method for preparation of coumarins and quinolinones via Pd-catalyzed intramolecular hydroarylation of C-C triple bonds. *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 65, 7516-22.
- JIANG, X.-H., SONG, Y.-L., LONG, Y.-Q. Facile synthesis of 4-substituted-4-aminopiperidine derivatives, the key building block of piperazine-based CCR5 antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter*, 2004, 14, 3675-78.
- KATRITZKY, A.R., RACHWAL, S., RACHWAL, B. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, 1996, 52, 15031-70.
- KOUZNETSOV, V. Síntesis de nuevas espiro[tetrahydroquinolina-2,4'-piperidinas]. *Revista Latinoamericana de Química*, 1997, 25, 132-37.
- KOUZNETSOV, V.V. ASTUDILLO, S.L., VARGAS, M.L.ÿ., CAZAR, R.M.E. Synthesis of some secondary amine derivatives bearing a heteroaryl fragment. *Journal of Chilean Chemistry Society*, 2004, 49, 319-25.
- KOUZNETSOV, V., PALMA, A., EWERT, C., VARLAMOV, A. Some aspects of the reduced quinoline chemistry. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1998, 35, 761-85.

- KOUZNETSOV, V., URBINA, J., PALMA, A., LÓPEZ, S., DEVIA, C., ENRIZ, D., ZACCHINO, S. Synthesis and in vitro antifungal properties of 4-aryl-4-N-arylamino-1-butenes and related compounds. *Molecules*, 2000, 5, 428-30.
- KUZNETSOV, V.V. γ -Substituted piperidines as pharmaceuticals. *Khimico-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 1991, 25, 61-75. (1991. *Chemical Abstracts* 115, 158846h).
- KUZNETSOV, V.V., ALIEV, A.E., PROSTAKOV, N.S. USSR Patent, n° 169429. (1992. *Chemical Abstracts* 117, 48356g).
- KUZNETSOV, V.V., ALIEV, A.E., PROSTAKOV, N.S. Synthesis of 2-alkyl(aryl, hetaryl)-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 1994, 73-78, (1994, *Chemical Abstracts* 121, 300733 p).
- KUZNETSOV, V.V., PROSTAKOV, N.S. g-Piperidone imines and enamines in organic synthesis. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1994, 30, 3-17. (Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 1994, 1-17; 1994. *Chemical Abstracts*, 121, 255518j).
- KYM, P.R., SOUERS, A.J., CAMPBELL, T.J., LYNCH, J.K., JUDD, A.S., IYENGAR, R., VASUDEVAN, A., GAO, J., FREEMAN, J.C., WODKA, D., MULHERN, M., ZHAO, G., WAGAW, S.H., NAPIER, J.J., BRODJIAN, S., DAYTON, B.D., REILLY, R.M., SEGRETI, J.A., FRYER, R.M., PREUSSER, L.C., REINHART, G.A., HERNÁNDEZ, L., MARSH, K.C., SHAM, H.L., COLLINS, C.A., POLAKOWSKI, J.S. Screening for cardiovascular safety: a structure-activity approach for guiding lead selection of melanin concentrating hormone receptor 1 antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49, 2339-52.
- LEANDER, J.D. Comparing the effects of anileridine, alphaprodine and fentanyl on schedule-controlled responding by pigeons. *Journal of Pharmacological Experimental Therapy*, 1978, 206, 624-35.
- LI, K., FORESEE, L.N., TUNGE, J.A. Trifluoroacetic acid-mediated hydroarylation: synthesis of dihydrocoumarins and dihydroquinolones. *Organometallics*, 2005, 70, 2881-83.
- MAIER, C.A., WÜNSCH, B. Novel spiro-piperidines as highly potent and subtype selective σ -receptor ligands. Part I. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45, 438-48.
- MARDER, S.R., CHOULNARD, G., DAVIS, J.M. The clinical actions of risperidone. *Biological Psychiatry*, 1997, 42, Supplement 1, 177S.
- MEHROTRA, M.M., HEATH, J.A., SMYTH, M.S., PANDEY, A., ROSE, J.W., SEROOGY, J.M., VOLKOTS, D.L., NANNIZZI-ALAIMO, L., PARK, G.L., LAMBING, J.L., HOLLENBACH, S.J., SCARBOROUGH, R.M. Discovery of novel 2,8-diazaspiro[4.5]decanes as orally active glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 47, 2037-61.
- METWALLY, K.A., DUKAT, M., EGAN, C.T., SMITH, C., DUPRE, A., GAUTHIER, C.B., HERRICK-DAVIS, K., TEITLER, M., GLENNON, R.A. Spiperone: influence of spiro ring substituents on 5-HT_{2A} serotonin receptor binding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41, 5084-93.
- MOLTZEN, E.K., PERREGAARD, J., MAIER, E. σ Ligands with subnanomolar affinity and preference for ₂ binding site. 2. Spiro-joined benzofuran, isobenzofuran, and benzopyran pip-

- eridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 38, 2009-17.
- OCHOA, P.C., KOUZNETSOV, V. Recent advancements in the homoallylamine chemistry. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2002, 39, 595-614.
- OGATA, Y., TAKAGI, K., ISHINO, I. Photocyclization of acrylanilides. *Journal of Organic Chemistry*, 1971, 36, 3975-79.
- OGINO, Y., OHTAKE, N., KOBAYASHI, K., KIMURA, T., FUJIKAWA, T., HASEGAWA, T., NOGUCHI, K., MASE, T. Muscarinic M₃ receptor antagonists with (2*R*)-2-[(1*R*)-3,3-difluorocyclopentyl]-2-hydroxyphenyl-acetamide structures. Part 2. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13, 2167-72.
- PROSTAKOV, N.S., KUZNETSOV, V.V., STASHENKO, E. Synthesis of 4-allyl-4-arylamino-piperidines and their transformations into spiro[tetrahydroquinoline-2,4'-piperidines]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*: 1267-1271. (Translated from *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 1989, 1514-19; 1990. *Chemical Abstracts*, 113, 40424z).
- PRYOR, W.A., STRICKLAND, D.F., CHURCH, D.F. Comparison of the efficiencies of several natural and synthetic antioxidants in aqueous SDS [sodium dodecyl sulfate] micelle solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 1988, 110, 2224-29.
- RÖVER, S., ADAM, G., CESURA, A.M., GALLEY, G., JENCK, F., MONSMA, JR., F.J., WICHMANN, J., DAUTZENBERG, F.M. High-affinity, non-peptide agonists for the ORL1 (orphanin FQ/nociceptin) receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 1329-38.
- RUBIRALTA, M., GIRALT, E., DIEZ, A. *Piperidine. Structure, preparation, reactivity, and synthetic application of piperidine and its derivatives*, Elsevier, Amsterdam, 1991, 2-434.
- SMALL, D.L., BUCHAN, A.M. NMDA antagonist: their role in neuroprotection. *International Review of Neurobiology*, 1997, 40, 137-71.
- SUVIRE, F.D., SORTINO, M., KOUZNETSOV, V.V., VARGAS, M.L.Y., ZACCHINO, S.A., MORA, C.U., ENRIZ, R.D. Structure-activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2006, 14, 1851-62.
- TEODORI, E., BALDI, E., DEI, S., GUALTIERI, F., ROMANELLI, M.N., SCAPECCHI, S., BELLUCCI, C., GHELARDINI, C., MATUCCI, R. Design, synthesis, and preliminary pharmacological evaluation of 4-aminopiperidine derivatives as N-type calcium channel blockers active on pain and neuropathic pain. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 47, 6070-81.
- URBINA, J.M.G., CORTÉS, J.C., PALMA, A., LÓPEZ, S.N., ZACCHINO, S.A., ENRIZ, D.R., RIBAS, J.C., KOUZNETSOV, V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamino-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on β (1,3) glucan and chitin synthases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2000, 8, 691-98.
- VARGAS, M.L.Y., CASTELLI, M.V., KOUZNETSOV, V.V., URBINA, G.J.M., LÓPEZ, S.N., SORTINO, M., ENRIZ, R.D., RIBAS, J.C., ZACCHINO, S.A. In vitro antifungal activity of new series of homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall poly-

- mers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2003, 11, 1531-50.
- VARLAMOV, A.V., NIKITINA, E.V., ZUBKOV, F.I., SHURUPOVA, O.V., CHERNYSHEV, A.I. Synthesis of 3-spiroannulated hexahydro-6,8a-epoxiisoquinolines. *Mendeleev Communications*, 2002, 1-2.
- VARTANYAN, R.S. 4-N-Substituted piperidines. *Khimico-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 1983, 17: 540-550. (1983. *Chemical Abstracts*, 99, 53629n).
- VASUDEVAN, A., LAMARCHE, M.J., BLACKBURN, C., LEE CHE, J., LUCHACO-CULLIS, C.A., LAI, S., MARSILJE, T.H., PATANE, M.A., SOUERS, A.J., WODKA, D., GEDDES, B., CHEN, S., BRODJIAN, S., FALLS, D.H., DAYTON, B.D., BUSH, E., BRUNE, M., SHAPIRO, R.D., MARSH, K.C., HERNÁNDEZ, L.E., SHAM, H.L., COLLINS, C.A., KYM, P.R. Identification of *ortho*-amino benzamides and nicotinamides as MCHr1 antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 4174-79.
- VASUDEVAN, A., VERZAL, M.K., WODKA, D., SOUERS, A.J., BLACKBURN, C., LEE CHE, J., LAI, S., BRODJIAN, S., FALLS, D.H., DAYTON, B.D., GOVEK, E., DANIELS, T., GEDDES, B., MARSH, K.C., HERNÁNDEZ, L.E., COLLINS, C.A., KYM, P.R. Identification of aminopiperidine benzamides as MCHr1 antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15: 3412-16.
- VENKATARAMU, S.D., MACDONELL, G.D., PURDUM, W.R., DILBECK, G.A., BERLIN, K.D. Polyphosphoric acid catalyzed cyclization of aralkenyl-substituted quaternary ammonium salts. *Journal of Organic Chemistry*, 1977, 42, 2195-00.
- VILLAGRA, S.E., BERNINI, M.C., RODRÍGUEZ, A.M., ZACCHINO, S.A., KOUZNETSOV, V.V., ENRIZ, R.D. Conformational and electronic study of homoallylamines with inhibitory properties against polymers of fungal cell wall. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 2003, 666-67, 587-98.
- WATSON, P.S., JIANG, B., SCOTT, B. A Diastereoselective synthesis of 2,4-disubstituted piperidines: scaffolds for drug discovery. *Organic Letters*, 2000, 2, 3679-81.
- WEINTRAUB, P.M., JEFFREY, S.S., KANE, J.M., BORCHERDING, D.R. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines. *Tetrahedron*, 2003, 59, 2953-89.
- XIE, J.-S., HUANG, C.Q., FANG, Y.-Y., ZHU, Y.-F. A convenient synthesis of 1'-H-spiro-[indoline-3,4'-piperidine] and its derivatives. *Tetrahedron*, 2004, 60, 4875-78.
- YEVICH, J.P., YOCCA, F.D. Second generation antimigraine 5-Ht1B/D agonists: structure activity relationship and preclinical pharmacological distinctions. *Current Medicinal Chemistry*, 1997, 4, 295-312.
- ZUBKOV, F.I., NIKITINA, E.V., TURCHIN, K.F., SAFRONOVA, A.A., BORISOV, R.S., VARLAMOV, A.V. Intramolecular Diels-Alder reaction of 4-(N-furfuryl)aminobut-1-enes. New approach to the synthesis of 6,8a-epoxioctahydroisoquinoline(3-aza-11-oxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-9-ene) derivatives. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2004, 53, 860-72.

Recibido: 31-10-2006

Aprobado: 30-08-2007