



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 535**

51 Int. Cl.:
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04708776 .2**
96 Fecha de presentación : **06.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1592389**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

54 Título: **Derivados de la piperazina-2-carboxamida.**

30 Prioridad: **14.02.2003 EP 03003422**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.08.2009

73 Titular/es: **Merck Serono S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es: **Page, Patrick;**
Jorand-Lebrun, Catherine;
Schwarz, Matthias y
Thomas, Russell J.

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 324 535 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de la piperazina-2-carboxamida.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con los derivados de la piperazina-2-carboxamida de fórmula (I) y su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro, dismenorrea y para detener el trabajo de parto antes del parto por cesárea. También, la presente invención se relaciona con los derivados novedosos de la piperazina-2-carboxamida de fórmulas (II) y (III).

Antecedentes de la invención

En el campo de la obstetricia, uno de los problemas más importantes es el manejo del parto prematuro y nacimiento prematuro, ya que representan una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal.

En los últimos años, se ha acumulado una fuerte evidencia, que indica que la hormona oxitocina juega un papel principal para iniciar el trabajo de parto en mamíferos, notablemente en humanos. Por consiguiente, se supone que la oxitocina ejerce dicho efecto de un modo directo así como indirecto, contrayendo el miometrio uterino y mejorando la síntesis y liberación de las prostaglandinas contráctiles del endometrio uterino/decidua. Estas prostaglandinas pueden, adicionalmente, jugar un papel en el proceso de la maduración cervical.

En el parto, las altas concentraciones circulantes de progesterona inducen la latencia uterina mientras que el útero adquiere capacidad contráctil. Poco antes del término, las concentraciones en plasma de la progesterona caen, la expresión del receptor de la oxitocina en el útero incrementa notablemente, y la actividad contráctil uterina aumenta. En el término, las contracciones suben a un crescendo, dando lugar al alumbramiento como un resultado de dos espirales de retroalimentación positiva que interactúan. El primero es un espiral uterino local: en el propio útero, las prostaglandinas y otros factores uterotónicos se producen y liberan en respuesta a las contracciones uterinas. El segundo espiral involucra el hipotálamo: en respuesta a las contracciones uterinas y la distensión vaginal y cervical, las neuronas de la oxitocina magnocelular en el hipotálamo incrementan su actividad dando lugar a la liberación de la oxitocina a partir de sus terminales axón en la pituitaria posterior; la oxitocina liberada actúa sobre el útero tanto para estimular la posterior producción de las prostaglandinas como para contribuir además a las contracciones del útero. (Journal of Endocrinology 157, p.343-359 (1998) by J. A Russell and al.).

Para el tratamiento del parto prematuro, han sido considerados varios enfoques tales como el uso de sulfato de magnesio, etanol o agentes terapéuticos que actúan como agonistas adrenérgicos- β_2 o antagonistas de la oxitocina:

- con el uso del sulfato de magnesio, se ha observado que las concentraciones en plasma por encima del rango terapéutico de 4 a 8 mg/dL pueden causar la inhibición de la conducción cardíaca y transmisión neuromuscular, depresión respiratoria y paro cardíaco, haciendo de ese modo este agente notablemente inconveniente, en particular cuando la función renal se deteriora.

- El etanol es efectivo en la prevención en el trabajo de parto prematuro, pero no produce una reducción correspondiente en la incidencia de la respiración y angustia fetal. También, se supone que el etanol tiene un impacto negativo en el feto.

- El receptor adrenérgico- β_2 generalmente causa una acción inhibitoria dentro de las células en donde se expresa (músculos, corazón, útero etc.). Los agonistas adrenérgicos β_2 se utilizan para activar dicha acción inhibitoria del receptor. Por consiguiente, los agonistas adrenérgicos β_2 son simpatomiméticos, los cuales -entre otros- inhiben la contractilidad uterina. Los agonistas adrenérgicos β_2 conocidos para el tratamiento del parto prematuro son Ritodrina, Terbutalina y Albuterol.

- Los antagonistas de la oxitocina: La oxitocina (OT) es una hormona péptido que causa la contracción del útero de mamíferos durante el trabajo de parto. Los receptores de la oxitocina (OT) incrementan dramáticamente durante el curso del embarazo. La concentración de los receptores OT se ha demostrado que correlaciona con la actividad uterina espontánea. En los últimos años, un cierto número de ensayos han sugerido que la hormona oxitocina puede ser un iniciador fisiológico del trabajo de parto en varias especies de mamíferos incluyendo humanos. Adicionalmente, se cree que la oxitocina ejerce este efecto en dos partes diferentes, ya sea contrayendo directamente el miometrio uterino y mejorando la síntesis o liberando las prostaglandinas contráctiles a partir del endometrio uterino/decidua. Por lo tanto, bloqueando la oxitocina, los efectos directo (contráctil) e indirecto (síntesis de la prostaglandina mejorada) de la oxitocina en el útero se pueden lograr.

Las prostaglandinas (PGs), más particularmente la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), juegan un papel importante en la fisiología normal de varios tejidos incluyendo ovario, oviducto, útero, testis, pulmón y posiblemente ojo y corazón y se implica en funciones reproductivas tales como ovulación, luteólisis y el parto. Es bien conocido que el parto se inicia cuando la prostaglandina $F_{2\alpha}$ interactúa con FP (Receptor de la prostaglandina F) en las células luteales del ovario de los ratones preñados para inducir la luteólisis. (Science vol. 277 p.681-687 (1997) por Yuhihiko Sugimoto *et al*).

ES 2 324 535 T3

Las acciones de $\text{PGF}_{2\alpha}$ se median por el receptor PGF (FP), el cual es una proteína de enlace trifosfato guanosina heterotrimérica (Proteína G) - acoplado al receptor específico del tipo rodopsina a este PG (Science vol.277, p.681-83 (1998) por Yuhiko Sugimoto *et al*).

5 Estas prostaglandinas pertenecen a un grupo de eicosanoides que se producen por la actividad enzimática de la ciclooxigenasa. Junto con los tromboxanos, las prostaglandinas constituyen el subgrupo prostanoide de los eicosanoides. Las prostaglandinas (PGs) median varios procesos fisiológicos tales como generación de fiebre e inflamación. La aspirina y los fármacos relacionados actúan a través de la inhibición de la biosíntesis de PG.

10 $\text{PGF}_{2\alpha}$ se sintetiza, a diversos grados, por casi todos los tejidos en el cuerpo y es un estimulante de varios tipos diferentes de funciones fisiológicas incluyendo la muerte celular de la luteína granulosa, contracción miométrial del músculo liso, regulación de la síntesis de la testosterona de la célula de Leydig, regulación de batido ciliar en el oviducto, broncoconstricción, y metabolismo del hueso. Se sintetizan en las membranas fetal y maternal y actúan para madurar el cuello del útero y contraer el miometrio. $\text{PGF}_{2\alpha}$ es una prostaglandina principal para mejorar la
15 contractilidad uterina.

Los receptores específicos de la prostaglandina (EP_1 , EP_2 , EP_4 y FP) se expresan en el miometrio humano. La activación de los receptores EP_2 y EP_4 resulta en la relajación del músculo liso mientras que la activación del receptor selectivo de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ (receptor FP) resulta en la contracción. Ciertamente, el receptor de la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ actúa
20 vía un receptor acoplado a la proteína G, acoplado a la activación de la fosfolipasa C, e incrementa en IP_3 que libera Ca^{2+} a partir de la acumulación intracelular. El aumento en el calcio intracelular que conducirá al incremento de la contracción del músculo liso vía la activación de la quinasa de la cadena ligera de la miosina. También, se sabe que los ratones carentes del receptor de FP tienen fertilidad normal pero no trabajo de parto a término. Sin embargo cachorros saludables se obtienen por corte de cesárea. Uno de los más importantes papeles de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ en la biología
25 reproductiva, es como un agente luteolítico. En el estado de no-preñez, al final de la fase lútea, niveles de suero pulsátil aumentados de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (de origen uterino) causan muerte celular apóptica de las células de luteína granulosam (McCracken *et al* Res. Reprod. 16:1-2 (1984)).

30 Existe una evidencia reciente de que la sobre-regulación del receptor de FP contráctil con el inicio y durante la progresión del trabajo de parto. También, informes recientes indican que la oxitocina induce la producción de las PGs en células miométriales humanas vía la sobre-regulación de COX-2. Dicho mecanismo puede explicar la liberación sostenida de PGs en el tejido uterino, estimulando el trabajo de parto. Por lo tanto, existe una fuerte evidencia que al interferir con la ruta de la prostaglandina bloqueando selectivamente el receptor de FP contráctil retrasará la progresión del trabajo de parto. Un compuesto capaz de bloquear la interacción entre $\text{PGF}_{2\alpha}$ y su receptor, i.e. un antagonista del
35 receptor de $\text{PGF}_{2\alpha}$, por lo tanto, se supone que es más eficaz para tratar el parto prematuro que los sistemas actuales.

Debido a la implicación de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ en la iniciación del nacimiento, varios enfoques ya se han realizado para probar nuevos inhibidores de la $\text{PGF}_{2\alpha}$. La indometacina es un inhibidor de la prostaglandina bien conocido y ya ha sido probada para estudiar el posible modo de acción de las prostaglandinas (Prostaglandinas, 12(6) p.1053-9 (1976) by Chatterjee A.). En J. Reprod. Fert., 116(1), p.103-111 (1999) Williams B. J. *et al* se observa que la flunixin meglumina desestabiliza el perfil de la 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ normal pero no suprime la síntesis de la prostaglandina completamente o retrasa el inicio del trabajo de parto en los animales tratados. Mattos R. *et al* (Rev. Reprod, 5(1), p.38-45 (2000) el uso de ácidos grasos poliinsaturados tales como ácidos linoleico, linolénico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico los cuales pueden inhibir la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$.
40

45 Recientemente, un derivado de fenol conocido como el inhibidor p38 (4-[5-(4-fluorofenil)-4-(4-piridil)-imidazol-2-il]fenol) ha sido probado y se ha observado que dicho compuesto inhibe tanto la producción de la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$, como la expresión de COX-2 inducida por la estimulación con $\text{IL-1}\beta$ (Biochem. Biophys. Res. Commun., 288(5), p.1155-1161 (2001) por Chuoku Chiba).

50 Tsumura & Co propone el inhibidor de la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ activo para relajar el músculo liso del útero y efectivo para el remedio del dolor abdominal causado por el aborto, trabajo de parto prematuro y disfunción, mediante el uso de un derivado ftalida como un componente activo (JP-01050818).

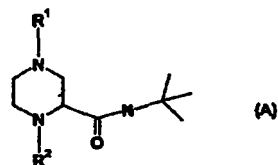
55 En su patente (US-6,271,201), Board of Regents, the University of Texas System, revela un método para regular la producción celular placentaria de tromboxano y de la $\text{PGF}_{2\alpha}$, que comprende tratar las células placentarias con una cantidad farmacológicamente activa del factor I de crecimiento similar a la insulina, suficiente para inhibir la producción del tromboxano y la prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$ sin afectar la producción de la prostaciclina o prostaglandina E_2 .

60 Adicionalmente, la literatura sugiere que las prostaglandinas estimulan la proliferación de células del carcinoma de colon humano *in vitro* (Biochemica at Biophysica Acta 1258/2, p. 215-223 (1995)). Se conoce que el aumento de la expresión de la ciclooxigenasa (COX) y la sobre producción de las prostaglandinas (PGs) han sido implicadas en el desarrollo y progresión del cáncer colorrectal (Cancer Research, Vol 58, Issue 11 p.2323-2327). Se ha revelado en la literatura de la patente que una disminución en un metabolito prostanoide específico, PGF_2 a, podría explicar los
65 efectos benéficos de NSAIDS en la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal (WO 02/058546 archivada por The Arizona Board of Regents).

ES 2 324 535 T3

Las piperazina carboxamidas para el tratamiento de la infertilidad del mamífero se describen por ejemplo en PCT/EP03/50640.

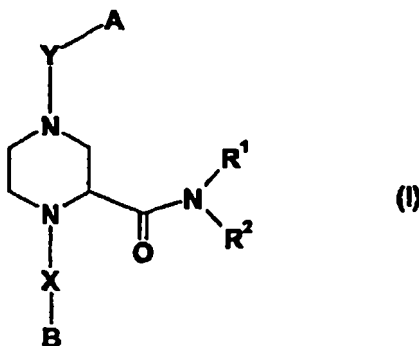
Las piperazina 2-ter-butil carboxamidas se revelan en WO 95/21162



R^1 & R^2 pueden ser una fracción $-COR$ con lo cual R se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_5 , $-CH_2$ -aril, $-CH_2$ -heteroaril, aril (i.e. fenil o naftil) y trifluorometil.

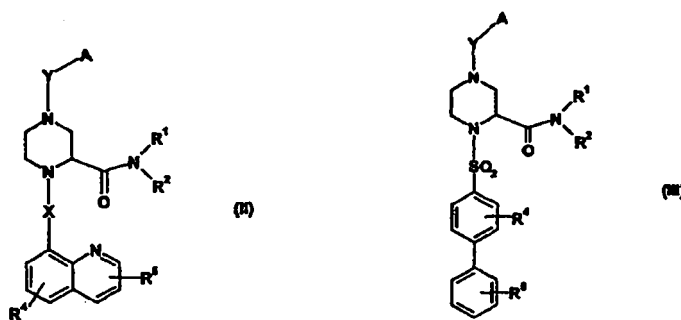
Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con el uso del derivado de las piperazina-2-carboxamidas de fórmula (I)



así como las sales farmacéuticamente aceptables de este para la preparación del medicamento para el tratamiento y/o prevención del trabajo de parto pretérmino, nacimiento prematuro, dismenorrea, y para detener el trabajo de parto antes del parto por cesárea. En una modalidad, los compuestos de esta invención son antagonistas de los receptores de la prostaglandina, particularmente del receptor de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ (FP).

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con novedosos derivados de la piperazina-2-carboxamida de fórmulas (II) y (III)



Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de la Prostaglandina. De acuerdo con una modalidad, son antagonistas de la función del receptor (FP) de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$. Cuando el receptor (FP) de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ se une por los compuestos de la presente invención, la $PGF_{2\alpha}$ se antagoniza siendo bloqueada a partir de su receptor y de esta manera siendo incapaz de ejercer sus efectos biológicos o farmacológicos. Los compuestos de la presente invención por lo tanto son útiles en el tratamiento y prevención del trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro y para detener el trabajo de parto antes del parto por cesárea.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de dismenorrea que se pueden definir como un dolor cíclico asociado con la menstruación durante los ciclos de ovulación. Se piensa que el dolor que resulta a partir de las contracciones uterinas y la isquemia, probablemente mediados por el efecto de las prostaglandinas producidas

ES 2 324 535 T3

en el endometrio secretor. Bloqueando ambos efectos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ en el útero, un antagonista de FP es más eficaz para tratar la dismenorrea que los sistemas actuales.

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de la prostaglandina relacionada con desórdenes de mamíferos y especialmente humanos. Es un propósito de esta invención proporcionar un método para la regulación reductora, o antagonizar la función de las prostaglandinas, particularmente la prostaglandina $F_{2\alpha}$, en estados de enfermedad en mamíferos. Es otro propósito de esta invención desarrollar un método para prevenir o tratar desórdenes relacionados de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ antagonizando el enlace de dicha prostaglandina con su receptor.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las diversas fracciones químicas que constituyen los compuestos de acuerdo con la invención y se entienden para aplicarse uniformemente por toda la especificación y las reivindicaciones a menos que una definición expuesta expresamente de otra manera, proporcione una definición más amplia.

“Alquilo C_1-C_6 ” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, *ter*-butil, n-hexil.

“Aril” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (*por ejemplo*, fenil) o anillos condensados múltiples (*por ejemplo*, naftil). El aril preferido incluye fenil, naftil, fenantrenil.

“Alquilo C_1-C_6 aril,” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente aril, incluyendo el benzil, fenetil.

“Heteroaril” se refiere a un heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o un tricíclico de anillo fundido. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridil, pirrolil, furil, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazinil, 1,2,3-triazinil, benzofuril, [2,3-dihidro]benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, isobenzotienil, indolil, isoindolil, 3H-indolil, benzimidazolil, imidazo[1,2-a]piridil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinolizininil, quinazolinil, ftalazinil, quinoxalinil, cinnolinil, naptiridinil, pirido[3,4-b]piridil, pirido[3,2-b]piridil, pirido[4,3-b]piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahidroquinolil, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolil purinil pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil opcionalmente sustituidos.

“Alquilo C_1-C_6 heteroaril” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente heteroaril, incluyendo 2-furilmetil, 2-tienilmetil, 2-(1H-indol-3-il)etil.

“Alquenal C_2-C_6 ” se refiere a grupos alqueno preferiblemente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 o 2 sitios de insaturación alqueno. Los grupos alqueno preferibles incluyen etenil ($-CH=CH_2$), n-2-propenil (alil, $-CH_2CH=CH_2$).

“Alquenal C_2-C_6 aril” se refiere a grupos alquenal C_2-C_6 que tienen un sustituyente aril, incluyendo el 2-fenilvinil.

“Alquenal C_2-C_6 heteroaril” se refiere a grupos alquenal C_2-C_6 que tienen un sustituyente heteroaril, incluyendo el 2-(3-piridinil)vinil.

“Alquinil C_2-C_6 ” se refiere a grupos alquinil preferiblemente que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquinil, grupos alquinil preferidos incluyen el etinil ($-C\equiv CH$), el propargil ($-CH_2C\equiv CH$),

“Alquinil C_2-C_6 aril” se refiere a grupos alquinil C_2-C_6 que tienen un sustituyente aril, incluyendo feniletinil.

“Alquinil C_2-C_6 heteroaril” se refiere a grupos alquinil C_2-C_6 que tienen un sustituyente heteroaril, incluyendo el 2-tieniletinil.

“Cicloalquilo C_3-C_8 ” se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (*por ejemplo* ciclohexil) o anillos condensados múltiples (*por ejemplo* norbornil). El cicloalquilo preferido incluye ciclopentil, ciclohexil, norbornil.

“Alquilo C_1-C_6 cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un cicloalquilo sustituyente, incluyendo el ciclohexilmetil, ciclopentilpropil.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C_3-C_8 de acuerdo con la definición anterior, en la cual 1 a 3 átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S, NR, siendo R definido como hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . Un heterocicloalquilo preferido incluye la pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina.

“Alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo el 2-(1-pirrolidinil)etil, 4-morfolinilmetil, (1-metil-4-piperidinil)metil.

ES 2 324 535 T3

“Carboxi” se refiere al grupo -C(O)OH.

“Alquilo C₁-C₆ carboxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo el 2-carboxietil.

5 “Acil” se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, heterocicloalquilo “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo”.

10 “Alquilo C₁-C₆ acil” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acil, incluyendo el 2-acetietil.

“Aril acil” se refiere a grupos aril que tienen un sustituyente acil, incluyendo el 2-acetilfenil.

15 “Heteroaril acil” se refiere a grupos heteroaril que tienen un sustituyente acil, incluyendo el 2-acetilpiridil.

“(hetero)cicloalquilo C₃-C₈ acil” se refiere a cicloalquilo de 3 a 8 miembros, o grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente acil.

20 “Aciloxi” se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₁-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

25 “Alquilo C₁-C₆ aciloxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo el 2-(acetiloxi)etil.

30 “Alcoxi” se refiere al grupo -O-R donde R incluye un “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

“alquilo C₁-C₆ alcoxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo el 2-etoxietil.

35 “Alcoxycarbonil” se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

40 “Alquilo C₁-C₆ alcoxycarbonil” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxycarbonil, incluyendo el 2-(benziloxycarbonil)etil.

45 “Aminocarbonil” se refiere al grupo -C(O)NRR' donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₈”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

“alquilo C₁-C₆ aminocarbonil” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonil, incluyendo el 2-(dimetilaminocarbonil)etil.

50 “Acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

55 “Alquilo C₁-C₆ acilamino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo el 2-(propionilamino)etil.

60 “Ureido” se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”, y donde R' y R", juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, opcionalmente pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

65 “Alquilo C₁-C₆ ureido” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo el 2-(N'-metilureido)etil.

ES 2 324 535 T3

“Carbamato” se refiere al grupo NRC(O)OR’ donde cada R, R’ es independientemente un hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₄-heterocicloalquilo”.

5

“Amino” se refiere al grupo -NRR’ donde cada R, R’ es independientemente un hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”, y donde R y R’, juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, opcionalmente pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

10

“Alquilo C₁-C₆ amino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amino, incluyendo el 2-(1-pirrolidinil)etil.

15

“Amonio” se refiere a un grupo -N+RR’R” cargado positivamente, donde cada R, R’, R” es independientemente un, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”, y donde R y R’, juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, opcionalmente pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

20

“Alquilo C₁-C₆ amonio” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, incluyendo el 2-(1-pirrolidinil)etil.

25

“Halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

30

“Sulfoniloxi” se refiere a un grupo -OSO₂-R en donde R se selecciona de H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, *por ejemplo*, un grupo -OSO₂-CF₃, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

35

“Alquilo C₁-C₆ sulfoniloxi” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo el 2-(metilsulfoniloxi)etil.

40

“Sulfonil” se refiere a un grupo “-SO₂-R” en donde R se selecciona de H, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, *por ejemplo*, un grupo -SO₂-CF₃, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

45

“alquilo C₁-C₆ sulfonil” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonil, incluyendo el 2-(metilsulfonil)etil.

50

“Sulfinil” se refiere a un grupo “-S(O)-R” en donde R se selecciona de un H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, *por ejemplo*, un grupo -SO-CF₃, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

55

“alquilo C₁-C₆ sulfinil” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfinil, incluyendo el 2-(metilsulfinil)etil.

60

“Sulfanil” se refiere a grupos -S-R donde R incluye un H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, *por ejemplo*, un grupo -SO-CF₃, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”. Los grupos sulfanil preferidos incluyen el metilsulfanil, el etilsulfanil.

65

“Alquilo C₁-C₆ sulfanil” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfanil, incluyendo el 2-(etilsulfanil)etil.

“Sulfonilamino” se refiere a un grupo -NRSO₂-R’ donde cada R, R’ incluye independientemente un hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

70

“Alquilo C₁-C₆ sulfonilamino” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo el 2-(etilsulfonilamino)etil.

ES 2 324 535 T3

“Aminosulfonil” se refiere a un grupo $-SO_2-NRR'$ donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril”, “heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ aril” o “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquenil C₂-C₆ aril”, “alquenil C₂-C₆ heteroaril”, “alquinil C₂-C₆ aril”, “alquinil C₂-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”.

5

“Alquilo C₁-C₆ aminosulfonil” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonil, incluyendo el 2-(ciclohexilaminosulfonil)etil.

10 “Sustituido o no sustituido”: A menos que se limite de otra manera por la definición del sustituyente individual, los grupos expuestos anteriormente, como grupos “alquilo”, “alquenil”, “alquinilo”, “aril” y “heteroaril” etc. pueden opcionalmente ser sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de “alquilo C₁-C₆”, “alquenil C₂-C₆”, “alquinil C₂-C₆”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ aril”, “alquilo C₁-C₆ heteroaril”, “alquilo C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo”, “amino”, “amónio”, “acil”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonil”, “alcoxycarbonil”, “ureido”, “carbamato”, “aril”, “heteroaril”, “sulfinil”, “sulfonil”, “alcoxi”, “sulfanil”, “halógeno”, “carboxi”, trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto, nitro. Alternativamente dicha sustitución también podría comprender situaciones donde los sustituyentes adyacentes han experimentado finalización de anillo, sobre todo cuando los sustituyentes funcionales vecinales se involucran, de esta manera formando, *por ejemplo*, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados por finalizaciones de anillo, por ejemplo en un esfuerzo para obtener un grupo protector.

20

“Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales o complejos de los anteriores compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) identificados, que retienen la actividad biológica deseada. Ejemplos de tales sales incluyen, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y las sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamóico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido naftaleno disulfónico, ácido metanosulfónico y ácido poli-galacturónico. Dichos compuestos, también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables, conocidas por alguien de habilidad en el oficio, que específicamente incluye la sal de amonio cuaternario de la fórmula $-NR,R',R''+Z^-$; en donde R, R', R'' es independientemente un hidrógeno, alquilo, o benzil, alquilo C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ aril, alquilo C₁-C₆ heteroaril, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, incluyendo cloro, bromo, yodo, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinnamoato, mandeloato, y difenilacetato).

35

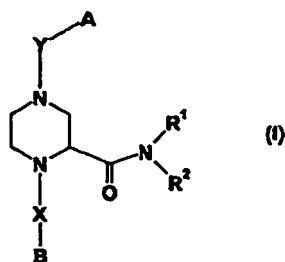
“Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que sobre la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad revelada en este documento.

40

“Exceso enantiomérico” (ee) se refiere a los productos que se obtienen por una síntesis asimétrica, i.e. una síntesis que involucra materiales iniciales no-racémicos y/o reactivos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva o para productos que han sido purificados utilizando técnicas quirales, con lo cual un excedente de un enantiómero con el fin de que al menos aproximadamente el 52% de ee se produzca.

Un primer aspecto de la presente invención consiste en el uso de compuestos de fórmula (I)

45



55

así como sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas activas ópticamente como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables y derivados de estas farmacéuticamente activas, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro, dismenorrea, y para detener el trabajo de parto antes del parto por cesárea. El centro simétrico primario de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) es el mismo en la posición 2 de la piperazina-2-carboxamida, de esta manera proporcionando cualquiera de los enantiómeros R o S. Tales enantiómeros se pueden obtener a partir de los precursores R o S puros o por la separación del racemato por ejemplo utilizando técnicas quirales conocidas por alguien de habilidad en el oficio.

65

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I) son las sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y *para*-toluenosulfonato.

ES 2 324 535 T3

Los sustituyentes dentro de la fórmula (I) son como se definen sigue:

A y B independientemente cada uno del otro se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆-(3-8 miembros) heterocicloalquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, alquilo(C₁-C₆)-aril lineal o ramificado sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆-aril sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆-aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, grupo alquilo C₁-C₆-heteroaril lineal o ramificado sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆-heteroaril sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆ heteroaril sustituido o no sustituido, un acil, alcoxi C₁-C₆, en donde dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o heteroaril se puede fusionar con grupos cicloalquilo, aril o heteroaril.

X se selecciona del grupo que consiste de -CO- o -SO₂-, preferiblemente el -SO₂-.

Y se selecciona en el grupo que consiste de -SO₂-, -CO-, -CO-NR³ en donde R³ es H o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o no sustituido.

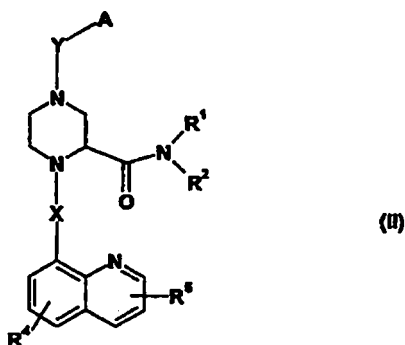
R¹ y R² independientemente cada uno del otro se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxil, sulfonil, amino, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆ sustituido o no sustituido en donde dichas cadenas del alquilo, alquenilo o alquinilo se pueden interrumpir por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 miembros, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o heteroaril se pueden fusionar con 1-2 otros grupos cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido, una fracción acil, alquilo C₁-C₆ aril sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ heteroaril sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆ aril sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆ heteroaril sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆ aril sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆ heteroaril sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenil C₂-C₆ heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquinil C₂-C₆ heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ carboxi sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ acil sustituido o no sustituido, aril acil sustituido o no sustituido, heteroaril acil sustituido o no sustituido, (hetero)cicloalquilo C₃-C₈ acil sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ aciloxi sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ alcoxi sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ alcoxycarbonil sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ aminocarbonil sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ acilamino sustituido o no sustituido, acilamino, alquilo C₁-C₆ ureido sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ carbamato sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ amino sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ amonio sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ sulfoniloxi sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ sulfonil sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ sulfanil sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ sulfonilamino sustituido o no sustituido o alquilo C₁-C₆ aminosulfonil sustituido o no sustituido y R¹ y R² pueden formar juntos un heterociclo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

En una modalidad específica, A y B son independientemente cada uno del otro un aril sustituido o no sustituido o un heteroaril sustituido o no sustituido (por ejemplo un fenil sustituido o no sustituido, como una fracción bifenil, un tienil sustituido o no sustituido, un quinolil sustituido o no sustituido).

En aún otra modalidad cuando X y Y son independientemente cada uno del otro -SO₂- o -CO- y A y B independientemente cada uno del otro se seleccionan de un aril sustituido o no sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido (por ejemplo un fenil sustituido o no sustituido, un tienil sustituido o no sustituido, un quinolil sustituido o no sustituido).

Ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I) incluyen aquellos especificados en los Ejemplos 1 a 178 a continuación.

Otro aspecto de la invención consiste en derivados novedosos de la quinolina de la piperazina-2-carboxamida de fórmula (II),



ES 2 324 535 T3

así como sus isómeros geométricos, sus formas activas ópticamente como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados de estas farmacéuticamente activos, en donde A, X, Y, R¹, R² son como se mencionan anteriormente.

5 R⁴ y R⁵ independientemente cada uno del otro se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o no sustituido, alquenal C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquenal C₂-C₆ sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ aril sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ heteroaril sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₆ heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenal C₂-C₆-aril o -heteroaril sustituido o no sustituido, alquenal C₂-C₆ aril o -heteroaril sustituido o no sustituido, carboxi, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, amino, alquilo C₁-C₆ amino, nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanilo o sulfonilo.

15 En una modalidad, X es -SO₂-, Y es -SO₂-, -CO- o -CO-NR³- en donde R³ es H o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido o no sustituido (por ejemplo un grupo metilo), A es aril sustituido o no sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido, R¹ es un H o -CH₃, R² es un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido o no sustituido, alquenal (C₂-C₆) sustituido o no sustituido (por ejemplo una fracción propenilo o una butenilo), aril sustituido o no sustituido, alquilo (C₁-C₆) aril sustituido o no sustituido, heteroaril sustituido o no sustituido, alquilo (C₁-C₆)-heteroaril sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 miembros, heterocicloalquilo (C₁-C₆) de 3-8 miembros sustituido o no sustituido.

25 Alternativamente, R¹ y R² pueden formar juntos con el nitrógeno al cual ellos están unidos, o sin el nitrógeno al cual ellos están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido de 3-8 miembros o una fracción heterociclo. En una modalidad específica, R¹ es un H o -CH₃.

En una modalidad específica R⁴ y R⁵ son ambos H.

30 En una modalidad más específica, X es -SO₂-, Y es -CO-, -CONH-, -SO₂-, A es un fenilo sustituido o no sustituido (por ejemplo un fenoxifenilo, benziloxifenilo, 4-ter-butilfenilo, bifenilo, fenilo halogenado), un alquilo C₁-C₆ (difenilmetilo) sustituido o no sustituido.

35 En aún otra modalidad R² se selecciona a partir de las siguientes fracciones: hidroxietilo, propen-2-enilo sustituido o no sustituido, 3-hidroxi-1 fenilo propilo sustituido o no sustituido, 2-hidroxi-1-fenilo etilo sustituido o no sustituido, propen-2-enilo sustituido o no sustituido, metoxi fenilo sustituido o no sustituido, 2-hidroxi-2-fenilo etilo sustituido o no sustituido, 2,2 difeniletilo sustituido o no sustituido, 1-etilo pirrolidino-2-il, 1,3-benzodioxol-5-il metilo sustituido o no sustituido, 2-furilmetilo sustituido o no sustituido, benzilo sustituido o no sustituido, piridino-4-il-metilo sustituido o no sustituido, 2-(hidroximetilo)piperidino-1-il sustituido o no sustituido, 2-hidroxietilo sustituido o no sustituido, 2-hidroxi-2-fenilo etilo sustituido o no sustituido o ciclopropilo sustituido o no sustituido.

40 Alternativamente, R¹ y R² juntos pueden formar con el nitrógeno al cual ellos están unidos una piperidina sustituida o no sustituida.

45 Los derivados específicos de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la fórmula (II) comprenden los siguientes:

(2S)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-(2-hidroxietilo)-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

50 (2R)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-(2-hidroxietilo)-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

(2S)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-propen-2-enilo-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

(2R)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-propen-2-enilo-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

55 (2R)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropilo]-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

(2R)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropilo]-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

60 (2R)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletilo]-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

65 (2R)-4-[(4-ter-butilfenilo)sulfonilo]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletilo]-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

4-(difenilacetilo)-N-(2-furilmetilo)-1-(quinolino-8-il-sulfonilo)piperazina-2-carboxamida;

ES 2 324 535 T3

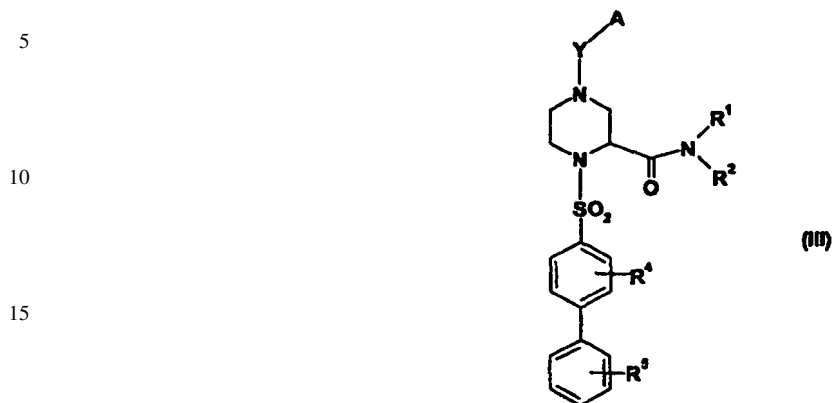
- Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolin-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico (piridin 4-ilmetil)-amida;
- Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico benzilamida;
- 5 Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico (tiofen-2-il)metil)-amida;
- Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico (piridin-2-ilmetil)-amida;
- 10 (R)-N-1-bifenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- (S)-N-1-bifenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- N-1-bifenil-2-il-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- 15 N-1-bifenil-2-il-N-3-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- N-3-(4-metoxifenil)-N-1-fenil-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- 20 N-3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- 4-benzoil-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-(difenilmetil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 25 N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 30 N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 35 4-acetil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 4-benzoil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 40 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 45 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-arboxamida;
- da;
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 50 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida;
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 55 4-benzoil-N-(2,2-difeniletíl)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-(2,2-difeniletíl)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-(2,2-difeniletíl)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 60 N-(2,2-difeniletíl)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(2,2-feniletíl)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 65 4-(difenilacetil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-alil-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;

ES 2 324 535 T3

- N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 5 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-(difenilacetil)-N-(3-etoxipropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 10 N-(2-furilmetil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
N-benzil-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 15 N-benzil-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
N-benzil-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 20 3-[[3-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil]-6-pentil-2H-
piran-2-ona;
- 4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 25 4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 30 N-1-bifenil-2-il-N-3-(4-fluorobenzil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 35 1-(3-clorobenzoil)-N-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
N-alil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 40 N-alil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-1-quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-hidroxi-etil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 45 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- N-(2-fenilpropil)-4-(fenilsulfonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 50 N-(2-fenilpropil)-1,4-bis(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 55 4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 60 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-ciclopropil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida;
- 65 N-1-(2-cianofenil)-N-3-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
N-1-bifenil-2-il-N-3-(2-furilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- N-3-benzil-N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
- N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)-N-3-(2-tienilmetil)piperazina-1,3-dicarboxamida;
4-(difenilacetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida.

ES 2 324 535 T3

Otro aspecto de la invención consiste en novedosos derivados bifeníl de la piperazina-2-carboxamida de fórmula (III),



20 así como sus isómeros geométricos, sus formas activas ópticamente como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables y los derivados de estos farmacéuticamente activos, en donde A, Y, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente.

25 En una modalidad, A es un fenil sustituido o no sustituido (por ejemplo un bifeníl), tienil sustituido o no sustituido, Y es -SO₂- o -CONR³- en donde R³ es un H o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido o no sustituido, R¹ es un H o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido o no sustituido, R² es un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido o no sustituido, alquilo (C₁-C₆)-heterociclo o -heteroaril sustituido o no sustituido, o alternativamente R¹ y R² pueden formar juntos con el nitrógeno al cual ellos están unidos a un heterociclo sustituido o no sustituido de 3-8 miembros (por ejemplo una piperazina).

30

En otra modalidad, R⁴ y R⁵ ambos son hidrógeno.

Derivados específicos de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la fórmula (III) son:

35 Ácido 4-(2'-Metil-bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]

40 Ácido (3R)-4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]-3-[(2R)[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida]

Ácido (3R)-4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]-3-[(2S)[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida]

45 Ácido (3S)-4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]-3-[(2S)[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida]

50 Ácido (3S)-4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]-3-[(2R)[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida]

Ácido 4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]3-[(2-dimetilaminoetil)-amida]

55 Ácido 4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dimetilamino-etil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]

60 Ácido 4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-dicloro-fenil)-amida]3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]

Ácido 4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]1-[(4-fenoxifenil)-amida]

65 Ácido 4-(Bifeníl-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-dicloro-fenil)-amida]3-[(2-dietilamino-etil)-amida]

ES 2 324 535 T3

- Ácido 4-(Bifenil-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida] 3-[(2-dietilaminoetil)-amida]
- 5 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dietilamino-etil)-amida] 1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]
- N-1,1'-bifenil-2-il-4-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-3-{[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}piperazina-1-carboxamida
- 10 N-1-bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[dietilaminoetil]piperazina-1,3-dicarboxamida
- 1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-2-carboxamida
- 15 1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(5-{[(4-clorobenzoil)amino]metil}-2-tienil)sulfonil]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-2-carboxamida
- 1-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(4-fenoxibenzoil)-piperazina-2-carboxamida
- 20 Otros novedosos compuestos de fórmula (I) son:
- 1-benzoil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 25 1-benzoil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-N-benzil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]piperazina-2-carboxamida
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 30 N-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-(fenoxiacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 35 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-N-(4-fluorobenzil)-4-(4-fenoxibenzoil)piperazina-2-carboxamida
- 40 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 45 1-benzoil-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)piperazina-2-carboxamida
- 50 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-2-carboxamida
- 55 4-acetil-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-acetil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 60 4-benzoil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-benzil-4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-acetil-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 65 4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

- N-1-(2-cianofenil)-N-3-(1-naftilmetil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 5 (1-{[4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazin-2-il]carbonil} piperidin-2-il)metanol
- 4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 10 1-benzoil-4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
- 1-benzoil-4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
- 15 N-1-,4-dibenzoil-N-3-(difenilmetil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-benzoil-N-3-(2,2-difeniletil)-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-1-benzoil-N-3-(difenilmetil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 20 N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2-hidroxi-2 feniletil)-N-3-metil-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 25 N-3-[1,1-bis(hidroximetil)propil]-N-1-(2-cianofenil)-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-1-[4-(benziloxi)fenil]-N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 30 N-butil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 35 N-benzil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(2-tienilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 40 4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-3-(2-furilmetil)-N-1-pentil-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 45 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-3-(4-metoxifenil)-N-1-fenil-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 50 N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 3-{[3-{[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}-6-pentil-2H-piran-2-ona
- 55 1-(3-clorobenzil)-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 1-(3-clorobenzil)-N-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 60 4-(3-clorobenzil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-(3-clorobenzil)-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-(3-clorobenzil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2-fenilpropil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 65 4-(3-clorobenzil)-N-1-(2-cianofenil)-N-3-(2-fenilpropil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-benzoil-1-(3-clorobenzil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piperazina-2-carboxamida

1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)piperazina-2-carboxamida

5 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]piperazina-2-carboxamida

1-(3-clorobenzoil)-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida

1-(3-clorobenzoil)-4-(difenilacetil)-N-(2,2-difeniletil)piperazina-2-carboxamida

10 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida

N-bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-3-{[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}piperazina-1-carboxamida

15 N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-(2-morfolin-4-iletel)piperazina-1,3-dicarboxamida

4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-{2-morfolin-4-iletel}-N-1-(4-fenoxifenil)-piperazina-1,3-dicarboxamida

N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piperazina-1,3-dicarboxamida

20 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-N-1-(4-fenoxifenil)-piperazina-1,3-dicarboxamida

N-alil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

25 N-1-(2-cianofenil)-N-3-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[2-(dimetilamino)etil]-piperazina-1,3-dicarboxamida

N-1-bifenil-2-il-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

30 N-1-bifenil-2-il-N-3-(3-etoxipropil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

35 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de los derivados de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con las fórmulas (II) y (III) como un medicamento en particular para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento y/o trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro, para detener el trabajo de parto antes del parto por cesárea y dismenorrea. También, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento del cáncer, por ejemplo cáncer colorrectal.

40 Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (II) son apropiados para la modulación del receptor de la prostaglandina, de esta manera permitiendo específicamente el tratamiento y/o prevención de desórdenes mediados por el receptor de la prostaglandina. Dicho tratamiento involucra la modulación notablemente de la regulación reductora o la antagonización - del receptor de la prostaglandina.

45 Aún otro objeto de la presente invención es un proceso para preparar los derivados de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la fórmula (I).

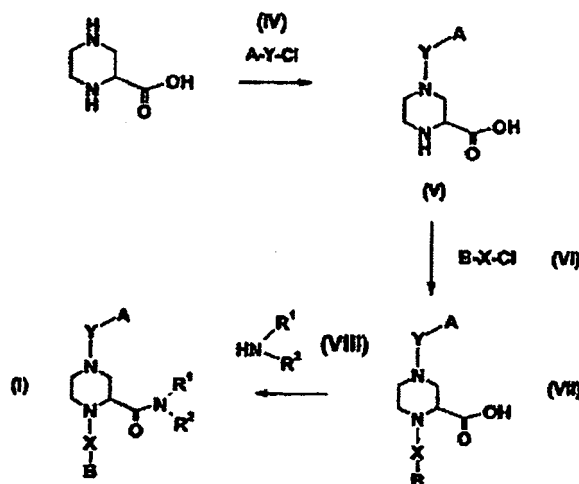
50 Los derivados de la piperazina-2-carboxamida ilustrados aquí, se pueden preparar a partir de los materiales iniciales fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Será apreciado que cuando se den las condiciones experimentales típicas o preferidas (i.e. temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes etc.), otras condiciones experimentales también se puedan utilizar a menos que se indique de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero tales condiciones se pueden determinar por alguien de habilidad en el oficio, utilizando procedimientos de optimización rutinarios.

55 Generalmente, los derivados de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la fórmula (I) general se podría obtener por varias metodologías sintéticas, utilizando tanto protocolos de química de fase líquida como de fase sólida.

60 De acuerdo con un proceso, las piperazinas de fórmula general (Ia) - en la cual los sustituyentes R¹, R², X, A y B son como se definen anteriormente y Y es SO₂ o CO - se pueden preparar a partir de la 2-carboxipiperazina utilizando protocolos de química de fase líquida tales como se describen en los siguientes Ejemplos y se ilustra mediante el Esquema 1, a continuación. La 2-carboxipiperazina (la cual es un compuesto comercial) primero se hace reaccionar con sulfonil cloruros o cloruros ácidos (IV) utilizando protocolos de química de fase líquida estándar bien conocidos, tales como por ejemplo condiciones Schotten-Bauman que proporcionan intermedios de la fórmula general (V). Este último posteriormente se hace reaccionar con cloruros de sulfonil o cloruros de ácido (VI) bajo condiciones similares, que proporcionan ácidos carboxílicos de la fórmula general (VII) en la cual Y, A, X y B son como se definen para los compuestos de la fórmula general (I). Por último, los intermedios (VII) se pueden hacer reaccionar con las aminas (VIII) en las cuales R¹ y R² son como se definen arriba, utilizando condiciones estándar de acoplamiento de

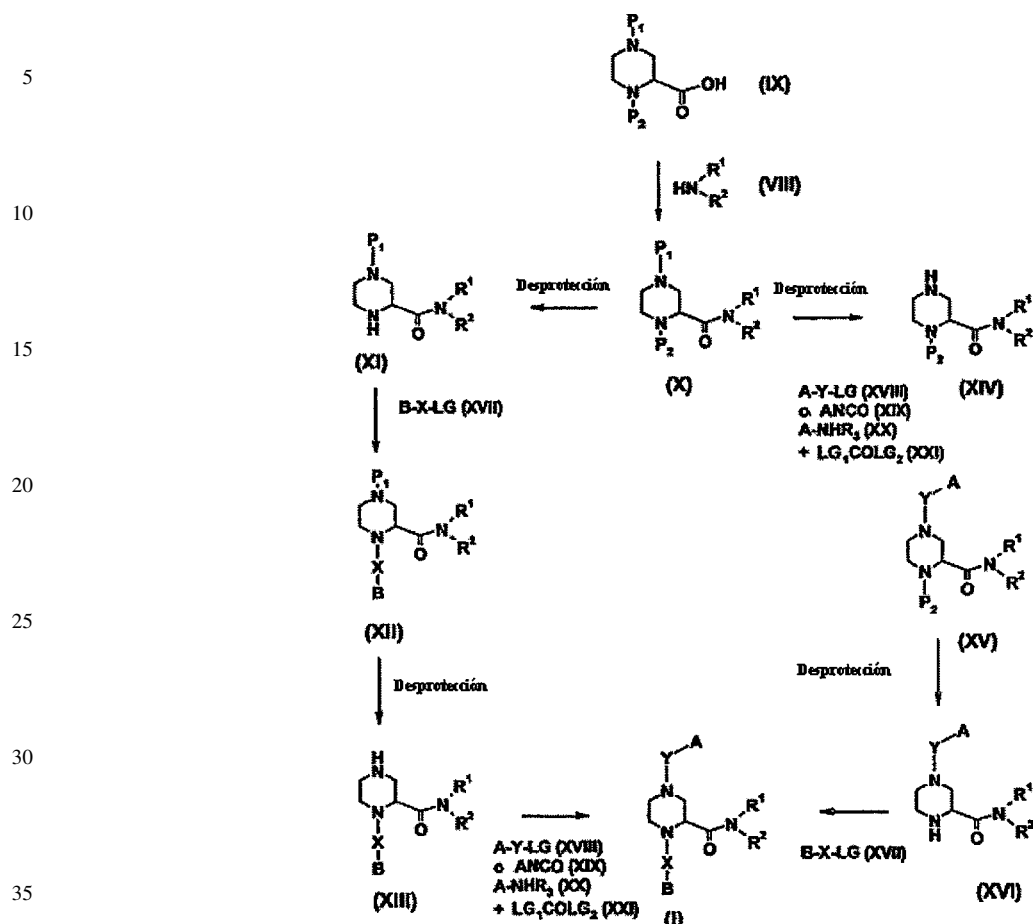
amidas bien conocidas para el practicante experto en el oficio (EDC/HOBt o TBTU/ base como por ejemplo) para un rendimiento del producto de la fórmula general (I).

Esquema 1



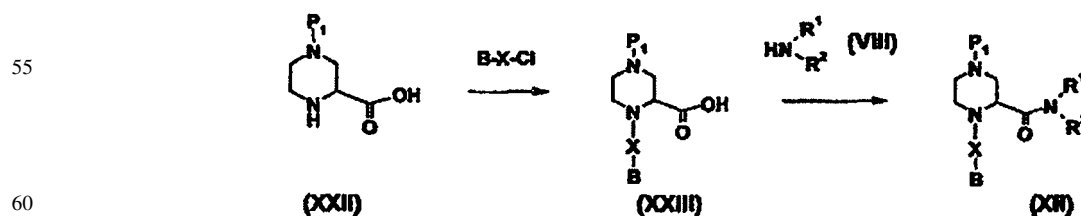
De acuerdo con un nuevo enfoque, los compuestos de la fórmula general (1) - en la cual los sustituyentes A, B, X, R¹ y R² son como se definen anteriormente y Y es CO, SO₂ o CONR³ - se pueden obtener a partir de las 2-carboxipiperazinas protegidas de la fórmula general (IX) en la cual P₁ y P₂ son grupos N-protectores apropiados, preferiblemente, pero no se limitan a, Boc para P₁ y Fmoc para P₂ como se ilustra en el esquema 2. Tales derivados se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o preparar utilizando condiciones estándar como se describe en Tetrahedron Letters, 30 (39), p. 5193-96 (1989) por ejemplo. Primero se hacen reaccionar con las aminas (VIII) en la cual R¹ y R² son como se definen anteriormente utilizando condiciones y métodos bien conocidos por aquellos de habilidad en el oficio para preparar una amida a partir de una amina y un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico, utilizando agentes de acoplamiento de péptidos estándar tales como EDC, HATU, DIC, TBTU u otros, para producir los compuestos de la fórmula general (X) en la cual P₁, P₂, R¹ y R² son como se definen anteriormente. A partir del compuesto intermedio (X), la funcionalización de cualquiera de los nitrógenos de la piperazina se puede realizar por desprotección selectiva del grupo protector N correspondiente (por ejemplo TFA donde P₁ es Boc o piperidina cuando P₂ es Fmoc), seguido por la reacción con el reactivo de fórmula B-X-LG (XVII) o A-Y-LG (XVIII), con A, B y X que es como se define anteriormente y Y es CO o SO₂ mientras que LG es cualquier grupo saliente apropiado. El grupo saliente LG es en una modalidad preferida un átomo de cloro. Los reactivos B-X-Cl o A-Y-Cl preferiblemente se utilizan en conjunción con una amina terciaria, pero donde las fracciones X o Y son un carbonil (CO), el grupo saliente LG también puede ser un grupo hidroxilo. En tal caso las fracciones B-COOH o A-COOH preferiblemente se utilizan en conjunción con un agente de acoplamiento de péptido, por ejemplo a partir de los grupos mencionados anteriormente. En el caso donde la fracción Y es una amida CO NR³ - con R³ que es como se define anteriormente - la funcionalización del nitrógeno de la piperazina se realiza por reacción con el isocianato apropiado de la fórmula A-N=C=O (XIX). Por consiguiente, A es como se define anteriormente. Alternativamente, la funcionalización del nitrógeno de la piperazina se puede realizar utilizando una amina de la fórmula general ANHR³ (XX) - con R³ que es como se define anteriormente - en conjunción con LG₁COLG₂ (XXI) con lo cual LG₁ y LG₂ son grupos salientes apropiados (por ejemplo fosgeno o trifosgeno). Los intermedios (XII) y (XV) obtenidos, mediante dichas etapas de desprotección/funcionalización luego se someten a una segunda etapa de desprotección/funcionalización utilizando condiciones similares y reactivos apropiados para un rendimiento del producto de la fórmula general (I) con lo cual A, B, X, Y, R¹ y R² son como se definen anteriormente.

Esquema 2



De acuerdo con aún otra metodología, los intermedios de la fórmula general (XII), con lo cual P₁, X, B, R¹ y R² son como se definen anteriormente, como alternativa se pueden obtener a partir de 4-monoprotegidas 2-carboxipiperazinas de la fórmula general (XXII) como se ilustra en el Esquema 3 a continuación. Tales piperazinas se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se preparan utilizando un proceso bien conocido como se describe en J. Med. Chem, 43(3), p.369 (2000) por ejemplo. La reacción de (XXII) con el reactivo apropiado B-X-Cl con lo cual B y X son como se definen anteriormente utilizando protocolos estándar de química de fase líquida bien conocidos, tales como por ejemplo condiciones Schotten-Bauman o aquellas descritas en Tetrahedron Letters, 39, p.1295-98 (1998) por ejemplo proporciona intermedios de la fórmula general (XXIII). El último se puede hacer reaccionar luego con aminas de la fórmula general NHR¹R² (VIII) en la cual R¹ y R² son como se definen anteriormente utilizando agente de acoplamiento de péptido estándar como se describe anteriormente para producir intermedios de la fórmula general (XII) en la cual P₁, X, B, R¹ y R² son como se definen anteriormente.

Esquema 3



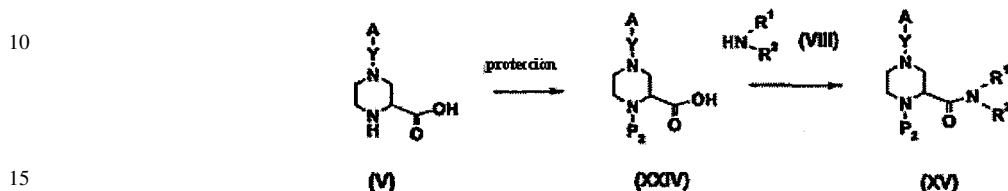
Del mismo modo, los intermedios de la fórmula general (XV) en la cual A, Y, P₂, R¹ y R² son como se definen anteriormente, se pueden obtener a partir de los intermedios de la fórmula general (V) en la cual A, Y, P₂, R¹ y R² son como se definen anteriormente en un proceso de dos etapas como se ilustra en el esquema 4 a continuación. La función de amino libre en el intermedio (V) primero se puede proteger con cualquier grupo protector-N apropiado, utilizando condiciones estándar bien conocidas por aquellos de habilidad en el oficio, para suministrar el intermedio de la fórmula general (XXIV) en la cual A y Y son como se definen anteriormente y P₂ es cualquier grupo protector-

ES 2 324 535 T3

N apropiado, preferiblemente un Boc. Una etapa de acoplamiento estándar del derivado del ácido carboxílico (XXIV) con una amina de la fórmula general HNR^1R^2 (VIII) en la cual R^1 y R^2 son como se definen anteriormente bajo las condiciones descritas arriba, produce a los intermedios de la fórmula general (XV) en la cual A, Y, P_2 , R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

5

Esquema 4



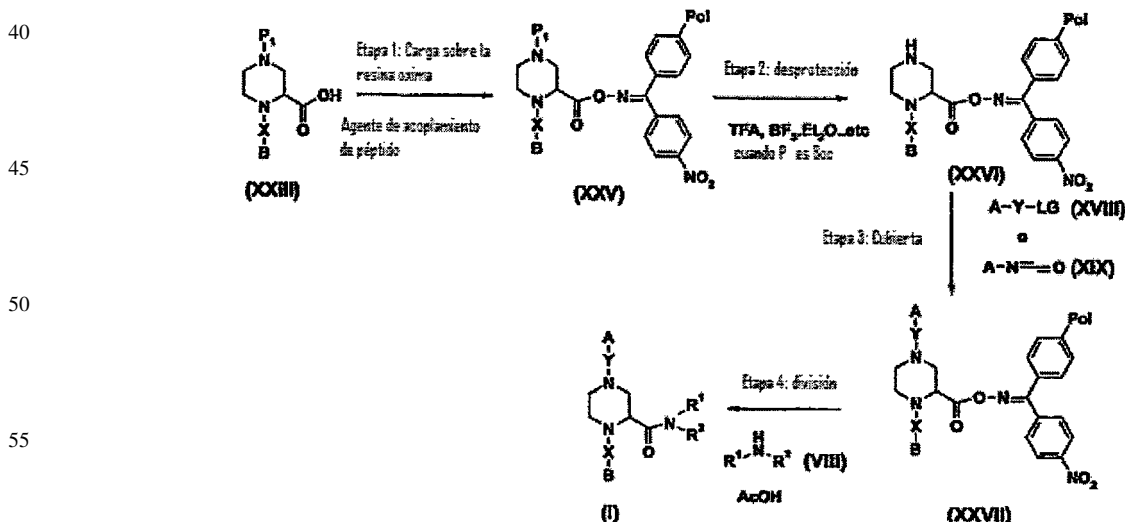
20 De acuerdo con aún otra metodología, los derivados de acuerdo con la fórmula general I, en la cual los sustituyentes A, B, X, R^1 y R^2 son como se definen anteriormente y Y es CO, SO_2 o CONR^3 , se pueden preparar utilizando protocolos de fase sólida. Dicha metodología se ilustra mediante los Esquemas 5 y 6 a continuación en donde la fracción "Pol" simboliza los lechos de resina en los cuales los compuestos correspondientes se ligan durante la síntesis de fase sólida. El intermedio carboxipiperazina (XXIII) en el cual B y X son como se definen arriba y P_1 es cualquier grupo protector apropiado, preferiblemente un Boc, se hace reaccionar por ejemplo con la resina oxima de Kaiser utilizando condiciones estándar de acoplamiento mediadas-carbodiimida, bien conocidas por el practicante experto en el oficio (etapa 1), seguido por la N-desprotección con TFA diluido en DCM, o con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en HOAc diluido en DCM cuando P_1 es Boc (etapa 2), para suministrar el compuesto (XXVI). El último compuesto luego se puede tratar con el apropiado agente A-Y-LG (XVIII) en el cual A es como se define anteriormente y Y es CO o SO_2 mientras que LG es cualquier grupo saliente apropiado (etapa 3). LG es preferiblemente un átomo de cloro y en el caso que A-Y-Cl se utilice en conjunción con una amina terciaria, pero donde Y es CO, LG puede ser un grupo hidroxilo y en el caso que A-COOH se utilice en conjunción con un agente de acoplamiento de péptido, por ejemplo a partir de los grupos mencionados anteriormente. En el caso donde Y es CONR^3 en el cual R^3 es como se define anteriormente, el intermedio (XXVI) se hace reaccionar con el correspondiente isocianato A-N=C=O (XIX) en el cual A es como se define anteriormente. Con el fin de obtener los compuestos finales de la fórmula general I, la unión con la resina se divide mediante el tratamiento prolongado con las aminas de fórmulas general (VIII) y porcentajes bajos de un ácido débil, tal como HOAc (etapa 4).

25

30

35

Esquema 5



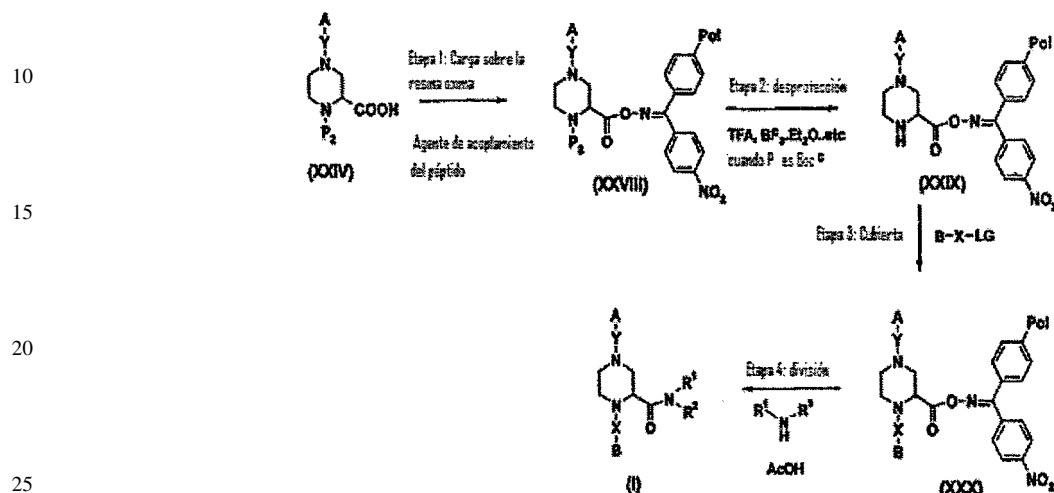
60 De acuerdo con aún otro proceso, los compuestos de la fórmula general (I) en la cual A, B, X, Y, R^1 y R^2 son como se definen anteriormente se pueden obtener a partir de los intermedios de la fórmula general (XXV) con lo cual A y Y son como se definen anteriormente y P_2 es cualquier grupo protector-N apropiado, preferiblemente un Boc siguiendo un proceso similar de fase sólida como se ilustra en el esquema 6 a continuación. El intermedio (XXIV) primero se carga sobre la resina oxima de Kaiser (etapa 1) y el grupo protector P_2 se retira (etapa 2) utilizando las condiciones descritas anteriormente. La así llamada etapa de cubierta (etapa 3) se realiza en este caso por reacción de la resina desprotegida (XXEX) con B-X-LG en la cual B y X son como se definen anteriormente y LG es cualquier grupo saliente apropiado. LG es preferiblemente un átomo de cloro y en el caso que B-X-Cl se utilice en conjunción con una amina terciaria, pero cuando X es CO, LG puede ser un grupo hidroxilo y en el caso que B-COOH se utilice en

65

ES 2 324 535 T3

conjunción con un agente de acoplamiento de péptido, por ejemplo a partir de los grupos mencionados anteriormente. Los compuestos finales de la fórmula general (I) se obtienen por división de la unión de la resina con aminas de la fórmula general (VIII) como se describe previamente (etapa 4).

Esquema 6



Otros derivados de fórmula I se pueden preparar utilizando modificaciones conocidas a, o variaciones de, la secuencia de reacción de los Esquemas 5 y 6. Adicionalmente a la resina de oxima de Kaiser mencionada anteriormente, otros reactivos apropiados, notablemente resinas, conocidas por alguien de habilidad en el oficio, se podrían emplear para la síntesis de fase sólida de los compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos quirales se pueden obtener siguiendo cualquiera de los métodos descritos anteriormente a partir de los correspondientes materiales iniciales enantioméricamente puros o enriquecidos.

Si los métodos sintéticos generales expuestos anteriormente no son aplicables para obtener los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o para los intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I), se deberían utilizar métodos apropiados de preparación conocidos por alguien de habilidad en el oficio. En general, la rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y sobre la disponibilidad de los intermedios necesarios; una vez más tales factores serán apreciados por aquellos de ordinaria habilidad en el oficio. Para todos los métodos de protección y desprotección, ver Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, 1991.

Un aspecto final de la presente invención consiste en los intermedios del compuesto de fórmulas (VII), (XVI) y (XIII) seleccionado del grupo que consiste de:

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bencenosulfonil)piperazina-2-carboxílico

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

(2R)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxílico clorhidrato

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bifenil-4-sulfonil)piperazina-2-carboxílico

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(thien-2-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-benzoilpiperazina-2-carboxílico

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-benzoil)piperazina-2-carboxílico

Ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(4-*ter*-butilfenilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

Ácido (2R)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

Ácido (2S)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

ES 2 324 535 T3

Ácido (2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

Ácido (2R)-1-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

5 *ter*-butil (3R)-3-[(prop-2-enilamino)carbonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1-carboxilato

(2R)-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida clorhidrato

10 4-*ter*-butil 1-(9H-fluoren-9-ilmetil)2-([(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino)-carbonil)piperazina-1,4-dicarboxilato

N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-N-1-(4-fenoxifenil)-piperazina-1,3-dicarboxamida

15 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de la piperazina-2-carboxamida de la presente invención usualmente se administran en la forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmulas (I), (II) o (III) y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente también están dentro del alcance de la presente invención. Alguien de habilidad en el oficio es consciente de toda una variedad de dichos compuestos portador, diluyente o excipiente apropiados para formular una composición farmacéutica.

20 Los compuestos de la invención, juntos con un adyuvante, portador, diluyente o excipiente empleado convencionalmente, se pueden colocar en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones por unidad de este, y de tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como tabletas o cápsulas llenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas con los mismos, todos para uso oral, o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación por unidad de estas, pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación por unidad pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo proporcionado con el rango de dosificación diaria pretendido que será empleado.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen derivados de la piperazina-2-carboxamida de esta invención se pueden preparar de una manera bien conocida en el oficio farmacéutico y contener al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad efectiva farmacéuticamente. La cantidad del compuesto realmente administrado usualmente se determinará por un médico, a la luz de la circunstancias pertinentes, incluyendo la condición que se tratará, la ruta de administración elegida, el compuesto actual administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas por una variedad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas en masa, o polvos en masa. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación por unidad para facilitar una dosificación exacta. El término "formas de dosificación por unidad" se refiere a unidades distintas físicamente apropiadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado. Las formas de dosificación típicas por unidad incluyen ampollas o jeringas prellenas, premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares, en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el derivado de la piperazina-2-carboxamida usualmente es un componente menor (de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el remanente diversos vehículos o portadores y auxiliares del proceso útiles para formar la forma de dosificación deseada.

55 Las formas líquidas apropiadas para la administración oral pueden incluir un apropiado vehículo acuoso o no acuoso con soluciones reguladoras, agentes de suspensión y distribución, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de desintegración tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como magnesio estearato; un deslizante tal como dióxido de silicón coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como meta, metil salicilato, o sabor a naranja.

60 Las composiciones inyectables usualmente se basan en solución salina estéril inyectable o solución salina reguladora de fosfato u otros portadores inyectables conocidos en el oficio. Como se menciona anteriormente, los derivados de la piperazina-2-carboxamida de fórmulas (I), (II) o (III) en tales composiciones usualmente es un componente menor, con frecuencia oscilando entre 0.05 a 10% en peso con un remanente que es el portador inyectable y similares.

65 Los componentes descritos anteriormente para administrar vía oral o las composiciones inyectables son simplemente representativos. Adicionalmente los materiales así como las técnicas de procedimiento y similares se exponen en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania la cual se incorpora en este documento por referencia.

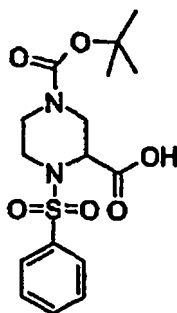
ES 2 324 535 T3

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de entrega de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales representativos de liberación sostenida también se puede encontrar en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En lo siguiente la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos los cuales no se consideran para ser vistos como limitantes del alcance de la invención. Las siguientes abreviaturas a partir de ahora se utilizan en los ejemplos acompañantes: min (minuto), hr (hora), g (gramo), mmol (milimol), m.p. (punto de fusión), eq (equivalentes), ml (mililitro), μ l (microlitros), ACN (acetonitrilo), Boc (*ter*-butoxicarbonil), cHex (ciclohexanos), CSA (ácido canforsulfónico), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropil etilamina), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfoxido), DMSO-*d*6 (dimetilsulfoxido deuterado), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonil), HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluroniumhexafluorofosfonato), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), MeOH (metanol), MsCl (metilsulfonyl cloro), nBuLi (n butillitio), NMM (N-metil morfolina), PE (eter de petróleo), rt (temperatura ambiente), TBME (*ter*-butil metil eter), TBTU (O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio-tetrafluoroborato), TEA (trietyl amina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), tlc (cromatografía de capa delgada), TosCl (toluenosulfonyl cloro).

Intermedio 1

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bencenosulfonyl)piperazina-2-carboxílico (Esquemas 3. compuesto XXIII)

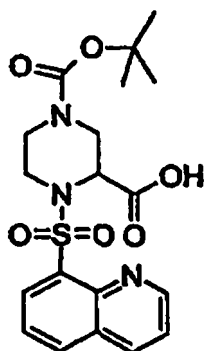


A una suspensión de 2-carboxipiperazina diclorhidrato (3 g, 14.77 mmol) en dioxano/agua, 2:1, 45 ml) se le adicionó lentamente una solución de NaOH (1.18 g, 29.54 mmol en 1.2 ml de agua) seguido por di-*ter*-butil-dicarbonato (3.54 g, 16.25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h luego la trietylamina (4.11 ml, 19.54 mmol), DMAP (0.18 g, 1.48 mmol) y fenilsulfonylcloruro (2.6 g, 14.77 mmol), se adicionaron sucesivamente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se retiraron con vacío, se adicionó EtOAc (10 ml) y fase orgánica se lavó con HCl 1M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para suministrar la sulfonamida deseada la cual se utilizó sin una purificación adicional.

¹H NMR (CDCl₃): 1.40 (s, 9H, Boc); 2.75-2.86 (m, 1H); 3.01-3.09 (m, 1H); 3.29-3.39 (m, 1H); 3.59-3.63 (m, 1H); 3.96-4.09 (m, 1H); 4.48-4.68 (m, 2H); 7.43-7.48 (m, 2H); 7.52-7.56 (m, 1H); 7.73-7.76 (m, 2H).

Intermedio 2

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperazina-2-carboxílico (Esquema 3, compuesto XXIII)



El Intermedio 2 se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 1 a partir de la 2-carboxipiperazina diclorhidrato y quinolin-8-ilsulfonylcloruro.

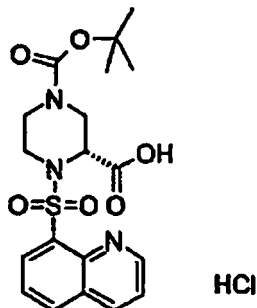
ES 2 324 535 T3

¹HNMR(CDCl₃): 1.45 (s, 9H, Boc); 2.83-2.98 (m, 1H); 3.12-3.20 (m, 2H); 3.55-3.69 (m, 1H); 3.92-4.08 (m, 1H); 4.69-4.80 (m, 1H); 5.23-5.32 (m, 1H); 7.59-7.75 (m, 2H); 8.10-8.19 (m, 1H); 8.29-839 (m, 1H); 8.56-8.62 (m, 1H); 8.99-9.03 (m, 1H).

5 Intermedio 3

(2R)-4-*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)-piperazina-2-carboxílico clorhidrato (Esquema 3. compuesto XXIII)

10



15

20

El ácido (2R)-piperazina-2-carboxílico 2CSA (9.492 g, 15.96 mmol) se disolvió en dioxano/agua 1:1 (60 ml) y se adicionó hidróxido de sodio concentrado hasta que el pH alcanza 9-10. Luego se adicionó di-*ter*-butil-dicarbonato (3.755 g, 17.55 mmol) y la mezcla se agitó 6 h a temperatura ambiente. Un precipitado de color blanco aparece, el pH cae a 7 y se regresó a 9 mediante la adición de NaOH concentrado. Se adicionaron lentamente 8-quinolina sulfonylcloruro (3.63 g, 15.64 mmol) y trietilamina (4.33 ml, 31.28 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se hizo ácida, mediante la adición de HCl 1N y el precipitado de color blanco, obtenido de esta manera se filtró y se secó para suministrar el compuesto deseado.

25

30

Rendimiento: 93% (6.3 g), LC/MS: ESI (+): 422 (M+1); ESI (-): 420 (M-1); Pureza de HPLC: 91.7%

¹HNMR (CDCl₃): 1.43 (s, 9H), 3.01 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.75 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 4.5 y 8.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.91 HZ, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 1.7 y 4.3 Hz, 1H).

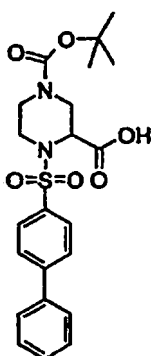
35

Intermedio 4

40

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bifenil-4-sulfonyl)piperazina-2-carboxílico (Esquema 3. compuesto XXIII)

45



50

55

El Intermedio 4 se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 1 a partir de la 2-carboxipiperazina diclorhidrato y el bifenil-4-sulfonylcloruro.

60

¹HNMR(CDCl₃): 1.38 (s, 9H, Boc); 2.77-2.94 (m, 1H); 3.02-3.15 (m, 1H); 3.29-3.41 (m, 1H); 3.60-3.69 (m, 1H); 3.95-4.10 (m, 1H); 4.48-4.55 (m, 1H); 4.59-4.64 (m, 1H); 7.37-7.51 (m, 3H); 7.59-7.63 (m, 2H); 7.69-7.72 (m, 2H); 7.79-7.83 (m, 2H).

65

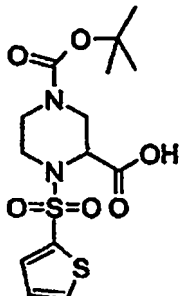
ES 2 324 535 T3

Intermedio 5

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(tien-2-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico (Esquema 3, compuesto XXIII)

5

10



15

20

El Intermedio 5 se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para intermedio 1 a partir de la 2-carboxipiperazina diclorhidrato y tien-2-ilsulfonilcloruro.

25

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.53 (s, 9H, Boc); 2.94-3.11 (m, 1H); 3.21-3.33 (m, 1H); 3.52-3.68 (m, 1H); 3.79 3.87 (m, 1H); 4.11-4.32 (m, 1H); 4.64-4.72 (m, 1H); 4.74-4.78 (m, 1H); 7.21-7.23 (m, 1H); 7.68-7.70 (m, 1H); 7.74-7.75 (m, 1H).

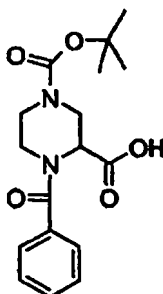
30

Intermedio 6

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-benzoilpiperazina-2-carboxílico (Esquema 3. compuesto XXIII)

35

40



45

50

A una suspensión de la 2-carboxipiperazina diclorhidrato (3 g, 14.77 mmol) en dioxano/agua, 2:1, 45 ml) se adicionó lentamente una solución de NaOH (1.18 g, 29.54 mmol en 1.2 ml de agua) seguido por di-*ter*-butil-di-carbonato (3.54 g, 16.25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h a continuación el dioxano se evaporó y se adicionó hidróxido de sodio (1.2 g) en agua (30 ml) seguido por benzoyl cloruro (1.86 g, 13.3 mmol) disuelto en DCM (40 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para suministrar la amidopiperazina deseada, la cual se utilizó sin otra purificación.

55

60

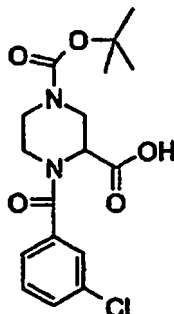
$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.47 (s, 9H, Boc); 2.81-2.97 (m, 1H); 3.20-3.28 (m, 1H); 3.48-3.67 (m, 2H); 3.92-4.01 (m, 1H); 4.55-4.76 (m, 2H); 7.42-7.52 (m, 5H).

65

ES 2 324 535 T3

Intermedio 7

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-benzoil)piperazina-2-carboxílico (Esquema 3, compuesto XXIII)

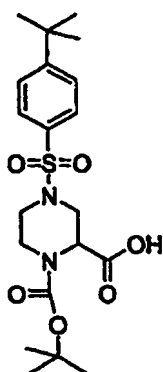


El Intermedio 7 se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 6 a partir de la 2-carboxipiperazina diclorhidrato y el 3-clorobenzoil cloruro.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.46 (s, 9H, Boc); 2.81-2.95 (m, 1H); 3.12-3.24 (m, 1H); 3.49-3.61 (m, 2H); 3.99-4.09 (m, 1H); 4.51-4.76 (m, 2H); 7.34-7.46-7.72 (m, 4H).

Intermedio 8

Ácido 1-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(4-*ter*-butilfenilsulfonyl)piperazina-2-carboxílico (Esquema 4, compuesto XXIV)



A una suspensión del ácido piperazina-2-carboxílico diclorhidrato (13.95 g, 68.70 mmol) en agua/dioxano 1:1 (280 ml) a 0°C , NaOH 5 N (48 ml) se adicionó para lograr la disolución completa. 4-*ter*-butilbenceno-sulfonylcloruro (17.586 g, 75.57 mmol) en dioxano (140 ml) luego se adicionó gota a gota a 2°C en 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 2°C y durante el fin de semana a temperatura ambiente. Los solventes se retiraron con vacío y el residuo obtenido se cristalizó en EtOH para suministrar 17.3 g de ácido 4-(4-*ter*-butilfenil-sulfonyl)piperazina-2-carboxílico crudo. Este material se disolvió en DCM (340 ml) y se adicionaron trietilamina (23 ml, 158 mmol) seguido por di-*ter*-butil-bicarboxilato (11.5 g, 52.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con HCl 1N, y salmuera. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar 23.5 g de un sólido de color blanco. Este crudo se purificó por cromatografía instantánea utilizando DCM/MeOH 95:5 luego DCM/MeOH/AcOH 90:10:0.1.

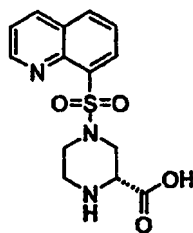
Rendimiento: 37% (10.86 g), LC/MS: ESI (+): 327 (MH+ - 100); ESI (-): 425 (M-1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.33 (s, 18H), 2.03 (m, 1H), 2.21 (d, J = 10.5 Hz, 1), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 7.62 (m, 4H).

ES 2 324 535 T3

Intermedio 9

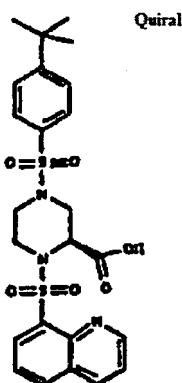
Ácido (2R)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico Esquema 1, compuesto V)



El ácido (2R)-piperazina-2-carboxílico.2CSA (3.717 g, 6.25 mmol) se disolvió en dioxano/agua 1:1 (60 ml) y se adicionó carbonato de potasio (3.455 g, 25 mmol). El pH se controló (9-10) antes de la adición lenta de una solución de 8-quinolina sulfonilcloruro (1.707 g, 7.50 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se acidificó a pH = 1 con HCl 1 N. A continuación se lavó dos veces con EtOAc, se basificó de nuevo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar 437 mg del producto secundario disulfonilado. Por último, la fase acuosa se liofilizó, se trató con ACN/MeOH 3:1, se filtró y concentró para suministrar 4.69 g de un sólido de color blanco, el cual se utilizó sin otra purificación. LC/MS: ESI (+): 322 (M+1); ESI (-): 422 (M-1)

Intermedio 10

(2S)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)perazine-2-ácido carboxílico (Esquema 1, compuesto VII)



El ácido (2S)-piperazina-2-carboxílico.2CSA (4 g, 6.73 mmol) se disolvió en 60 ml de dioxano y 72 ml de Na₂CO₃ 1M. Una solución de (4-*ter*-butilfenil)sulfonil cloruro (1.65 g, 1.05 eq) en 12 mL de dioxano luego se adicionó lentamente durante 30 min a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se acidificó a pH 1 con 17 ml de HCl 6M y se lavó 5 veces con 100 ml de EtOAc/Hexano (1/1). La fase acuosa luego se diluyó con 27 ml de dioxano y el pH se ajustó a 11 con 9.5 ml de NaOH (10%) hasta que la solución se hace clara. Otros 50 ml de EtOAc/Hexano orgánicos se retiraron. La solución se enfrió a 0°C y la solución se acidificó a pH 6 con unas pocas gotas de HCl (6M). El precipitado se filtró, se lavó dos veces con agua (10 ml) y se secó para suministrar 1.6 g del ácido (2S)-4-[(4-*ter*-butilfenil) sulfonilpiperazina-2-carboxílico. El ácido se comprometió directamente a la próxima etapa y se disolvió en 90 ml de dioxano y 105 ml de Na₂CO₃ (1M). Una solución de quinolin-8-ilsulfonil cloruro (1.65 g, 1.05 eq) en 12 ml de dioxano luego se adicionó lentamente durante 30 min a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua (93 ml), se acidificó a pH 4.5 con HCl 2M (82 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El precipitado se filtró, se lavó dos veces con agua (10 ml) y se secó para suministrar la sulfonamida deseada, ácido (2S) 4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico.

Rendimiento: 55% (1.92 g), MS: ESI (+): 518 (M+1); ESI (-): 516(M-1)

¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (s, 9H), 1.6 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.8 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.1 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 6H), 8.2 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.82 (s, 1H).

Pureza de HPLC: 96.5% ee >99.8% (Chirobotic V 250 mm x 4.6, 5 microM/MeOH/0.1%TEA.AcOH)

ES 2 324 535 T3

Intermedio 11

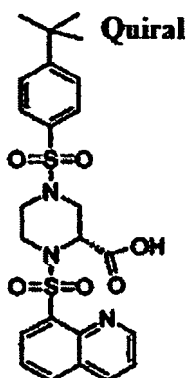
Ácido (2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonyl]-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)-piperazina-2-carboxílico Esquema 1, compuesto VII)

5

10

15

20



El Intermedio 11 se obtuvo siguiendo el protocolo descrito por el ejemplo 10 a partir del ácido (2R)-piperazina-2-carboxílico.2CSA.

25

¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (s, 9H), 1.6 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.8 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.1 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 6H), 8.2 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.82 (s, 1H).

MS: ESI (+): 518 (M+1); ESI (-): 516(M-1);

30

Pureza de HPLC: 97.6%

cc = 50% (Chirobotic V 250 mm x 4.6, 5 microM/MeOH/0.1%TEA.AcOH)

35

Intermedio 12

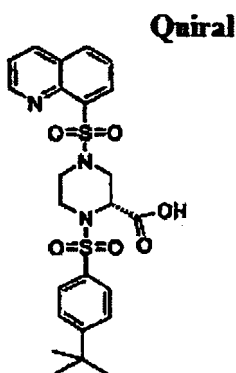
Ácido (2R)-1-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonyl]-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperazina-2-carboxílico Esquema 1, compuesto VII)

40

45

50

55



El Intermedio 9 (1.63 g) se disolvió en agua (10 ml) y se adicionó carbonato de potasio (1.5 g) para obtener un pH básico. Luego se adicionó gota a gota el *Ter*-butilfenilsulfonylcloruro (580 mg, 2.49 mmol) disuelto en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Luego se diluyó con NH₄Cl saturado y se extrajo dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para suministrar 817 mg del compuesto deseado.

60

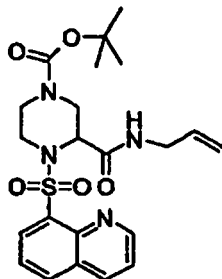
¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (s, 9H), 2.85 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.40-7.70 (m, 6H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H).

65

ES 2 324 535 T3

Intermedio 13

ter-butil (3*R*)-3-[(*prop*-2-enilamino)carbonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1-carboxilato Esquema 3 compuesto XII)



El Intermedio 3, (2*R*)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico clorhidrato (2.22 g, 5.28 mmol) se disolvió en DMF (60 ml) y se agitó 15 min a temperatura ambiente en presencia de HOBt (856 mg, 6.33 mmol), EDC (1.214 mg, 6.33 mmol), y DIEA (2 ml, 13.2 mmol). Luego se adicionó alilamina (436 mg, 5.80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La DMF se retiró bajo presión reducida y se adicionó AcOEt al aceite obtenido de esta manera. La solución se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado y con salmuera (dos veces). Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar 1.9 g del material crudo. La purificación se llevó a cabo por cromatografía instantánea con cHex/AcOEt 50:50.

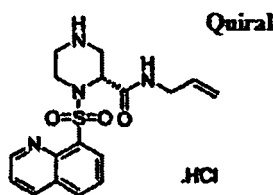
Rendimiento: 79% (1.53 g de una espuma de color blanco nítido); MS: ESI (+): 460 (M+1)

¹H NMR (MeOD): 1.38 (s, 9H), 2.72 (m, 1H), 3.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.06 (m, 3H), 5.74 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (m, 2H), 9.03 (s, 1H).

Pureza de HPLC: 98.8%

Intermedio 14

(2*R*)-*N*-*prop*-2-enil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida clorhidrato (Esquema 2. compuesto XIII)



Una solución del intermedio 13 (1.455 g, 3.16 mmol) en DCM (60 ml) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera inerte. Se adicionó lentamente HCl (20 ml de una solución 4M en dioxano) y la mezcla se agitó a 0°C por 3 h. Para completar la reacción se adicionaron otros 20 ml de HCl (solución 4M en dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Luego se concentró bajo presión reducida y el aceite obtenido de esta manera se trituró en Et₂O para suministrar un sólido de color blanco muy higroscópico.

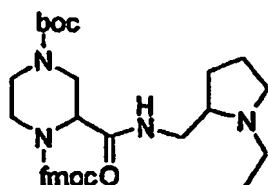
Rendimiento: 75%; LC/MS: ESI (+): 361 (M+1); Pureza de HPLC: 98.8%

¹H NMR (DMSO): 2.61 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.14 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.34-3.71 (m, 4H), 4.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.01-5.15 (m, 3H), 5.69 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.28 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 9.06 (m, 1H), 9.59 (m, 1H).

ES 2 324 535 T3

Intermedio 15

4-*ter*-butil-1-(9H-fluoren-9-ilmetil)2-([(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino)carbonil)piperazina-1,4-dicarboxilato (Esquema 2, compuesto X)



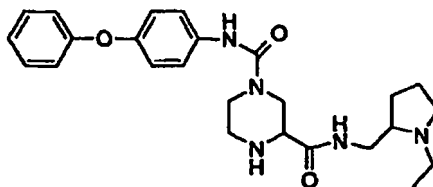
Ácido 2-(R,S)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(9H-fluoren-9-ilmetil)piperazina-2-carboxílico (2 g, 4.42 mmol), (R,S)-2-aminometil-1-etilpirrolidina (623 mg, 4.86 mmol), TBTU (1.56 g, 4.86 mmol) y DIEA (830 μ l, 4.86 mmol) en DCM (80 ml) se agitaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se monitoreo por tlc (AcOEt/PE 40:60) y se detuvo después de 12 h. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El crudo (3.8 g) se purificó mediante *fast-plug* con AcOEt/PE 60:40 a continuación DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:0.1.

Rendimiento: cuantitativo (3.2 g)

¹H NMR (DMSO): 0.87 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 2.20-2.8 (m, 7H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.46-7.69 (m, 2H), 7.80 (m, 1H)

Intermedio 16

N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-*N*-1-(4-fenoxifenil)-piperazina-1,3-dicarboxamida (Esquema 2, compuesto XVI)



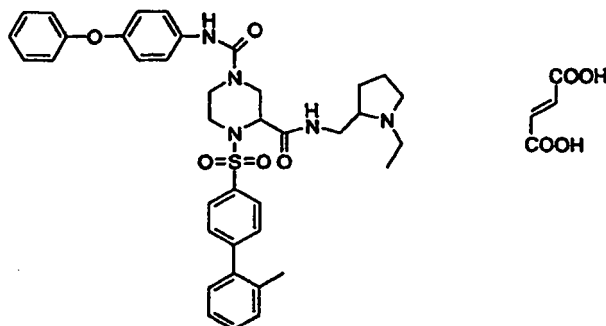
El Intermedio 15 (200 mg, 0.36 mmol) se disolvió en DCM (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C y se adicionó lentamente TFA (360 ml). Después de 20 min, la solución se regresó a temperatura ambiente y la reacción se monitoreo por tlc (DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:0.1). Después de 6 h, la reacción no se completó, se adicionaron 300 ml TFA y la mezcla se agitó por otras 12 h a temperatura ambiente. La solución luego se concentró, se secó bajo presión reducida y se volvió a disolver en DCM (8 ml). 4-fenoxifenilisocianato (114 mg, 0.54 mmol) disuelto en DCM (2 ml) y se adicionaron DIEA (120 μ l, 0.72 mmol). La nueva mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Mientras tanto, otro equivalente del 4-fenoxifenilisocianato (114 mg) se adicionó para completar la reacción. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea con DCM/MeOH 90:10 para suministrar 108 mg (45%) del intermedio Fmoc. Este se volvió a disolver en DCM seco (5 ml) y se adicionó piperidina (60 μ l, 0.57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El crudo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía instantánea con DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:0.1. Rendimiento: 31% (50 mg)

¹H NMR (DMSO): 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40-1.90 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.01 (m, 3H), 3.04-3.50 (m, 6H), 3.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 4H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.56 (s, 1H).

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 1

Ácido 4-(2'-Metil-bifenil-4-sulfonyl)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida] fumarato (Esquema 2, compuesto I)



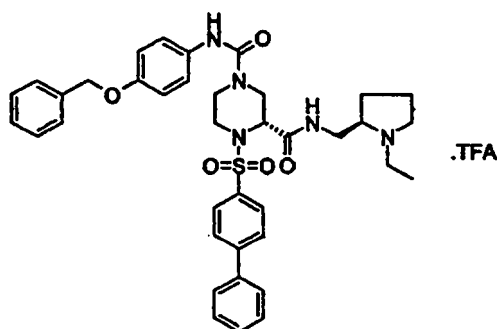
El Intermedio 16 (50 mg, 0.11 mmol) y el 2'-metilbifenil-4-sulfonylcloruro (35 mg, 0.13 mmol) en DCM (4 ml) se agitaron a temperatura ambiente en presencia de DIEA (20 μ l, 0.13 mmol). Después de 3 h, se adicionaron 2'-metilbifenil-4-sulfonylcloruro (20 mg) y DIEA (20 ml) para completar la reacción y la mezcla se calentó bajo reflujo por un adicional de 4 h. Por último, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea con DCM/MeOH 90:10. Rendimiento: 97% (50 mg).

La sal fumarato se obtuvo disolviendo el compuesto en MeOH en presencia de 0.9 eq. de ácido fumárico. La solución obtenida de esta manera luego se concentró y el aceite resultante se trituró en Et_2O para suministrar un sólido de color blanco nítido el cual se filtró y se secó.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.02 (m, 3H), 1.41-1.81 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.72-3.14 (m, 7H), 3.68 (m, 2H), 4.00 (brd, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.30 (brd, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 8H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.3$ y 3.0 Hz, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H). MS: (APCI-): 680 (M-1), 469; Pureza de HPLC: 98.3%

Ejemplo 2

Ácido (3R)-4-(Bifenil-4-sulfonyl)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]-3-[(2R)-[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida] trifluoroacetato. (Esquemas 2 y 3, compuesto I)



El ácido (2R)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bifenil-4-sulfonyl)piperazina-2-carboxílico (4.29 g, 9.62 mmol) obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 4 pero a partir de la (R)-2-carboxipiperazina.2CSA pura se disolvió en DCM (50 ml). Se adicionaron (2R)-1-etil-2-aminoetilpirrolidina (1.54 g, 10.58 mmol), HATU (4.02 g, 10.58 mmol) y DIEA (3.68 ml, 21.15 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se lavó con HCl 1N, NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Se adicionó TFA (algo) al sólido oleoso obtenido de esta manera y la mezcla se agitó en un baño con hielo por media hora y dos horas a temperatura ambiente. El TFA luego se retiró bajo presión reducida y el sólido oleoso obtenido se coevaporó tres veces con DCM y se secaron bajo vacío. Se volvió a disolver en DCM (20 ml), se adicionaron 4-(benziloxi)fenilisocianato (4.32 g, 19.23 mmol) y DIEA (8.36 ml, 48 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con HCl 1N, NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Aproximadamente 10% de este crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Novapack; 40-80% ACN/agua-TFA 0.1% en 40 min) y se caracterizó: $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.05 3.18 (m, 7H), 3.64 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H),

ES 2 324 535 T3

4.42 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 HZ, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.53 (m, 8H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 4H), 8.36 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.05 (brs, 1H).

MS (APCI+): 682 (M+1); (APCI-): 680 (M-1)

5

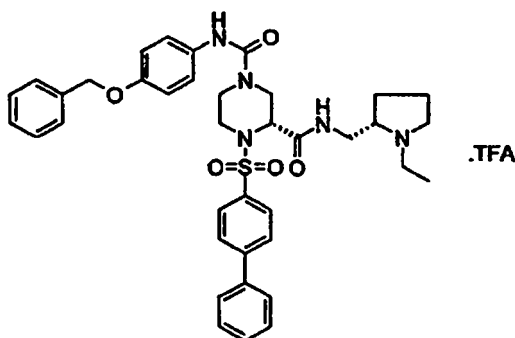
de = 92% (determinada por HPLC Waters symmetry C8 5 mM 4.6x250 mm; H₂O/ACN/TFA 60.40.01)

Ejemplo 3

10

Ácido (3R)-4-(Bifenil-4-sulfonyl)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-[(2S)[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida]trifluoroacetato (Esquemas 2 y 3, compuesto I)

15



20

25

El Ejemplo 3 se preparó siguiendo el procedimiento descrito por el ejemplo 2 a partir del ácido (2R)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bifenil-4-sulfonyl)piperazina-2-carboxílico y (2S)-1-etil-2-aminoetilpirrolidina.

30

¹H NMR (DMSO): 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.79 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.86-3.39 (m, 9H), 3.65 (brs, 2H), 4.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29-7.54 (m, 8H), 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.80 (m, 4H), 8.36 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (t, J = 4.7 Hz, 1H).

35

MS (APCI+): 682 (M+1); (APCI-): 680 (M-1)

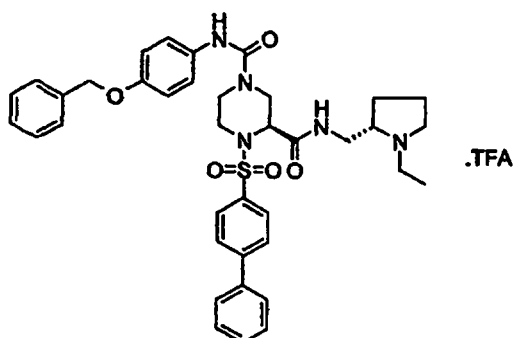
de = 92% (determinada por HPLC Waters symmetry C8 5 mM 4.6 x 250 mm; H₂O/ACN/TFA 60.40.01)

Ejemplo 4

40

Ácido (3S)-4-(Bifenil-4-sulfonyl)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]-3-[(2S)[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida]trifluoroacetato (Esquemas 2 y 3 compuesto I)

45



50

55

El Ejemplo 4 se preparó siguiendo el procedimiento descrito por el ejemplo 2 a partir del ácido (2S)-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bifenil-4-sulfonyl)piperazina-2-carboxílico obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 4 pero a partir de la (S)-2-carboxipiperazina.2CSA pura y (2S)-1-etil-2-aminoetilpirrolidina.

60

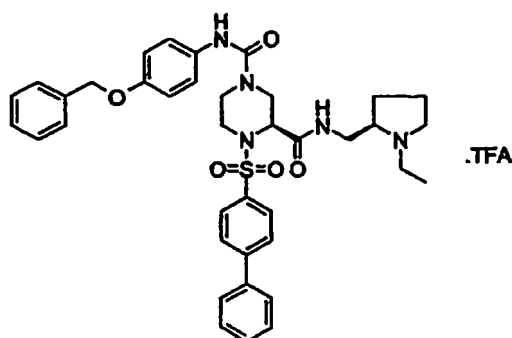
¹H NMR (DMSO): igual al ejemplo 2. de = 94%

65

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 5

Ácido (3S)-4-(Bifenil-4-sulfonyl)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi fenil)-amida]-3-[(2R)[1-etil-pirrolidin-2-ilmetil]-amida]trifluoroacetato (Esquemas 2 y 3, compuesto I)

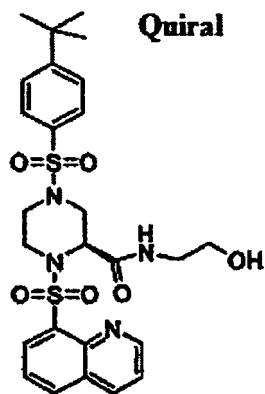


El Ejemplo 5 se preparó siguiendo el procedimiento descrito por el ejemplo 4 a partir del ácido (2S)-(ter-butoxicarbonyl)-1-(bifenil-4-sulfonyl)piperazina-2-carboxílico y (2R)-1-etil-2-aminoetilpirrolidina.

¹H NMR (DMSO): igual al ejemplo 3. de = 95.2%

Ejemplo 6

(2S)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonyl]-N-(2-hidroxi-etil)-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperazina-2-carboxamida (Esquema 1, compuesto I)



Una solución del intermedio 10 (600 mg, 1.16 mmol) y DIEA (445 μ l, 2.55 mmol) en DMF (7 ml) se enfrió a 6°C. Luego se adicionó TBTU (409 mg, 1.28 mmol) y la mezcla se agitó en un baño congelado durante 1 h. Por último, se adicionó la etanolamina (140 μ l, 2.32 mmol).

La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se adicionó agua (11 ml) a la solución y el sólido obtenido de esta manera se filtró, se lavó tres veces con agua y se secó para suministrar la amida deseada.

Rendimiento: 65% (420 mg). LC/MS: ESI (+): 561 (M+1); ESI (-): 559(M-1); Pureza de HPLC: 99.9%; cc >98% (Columna CHIRALCELL OD -H, 4.6x250 mm; hex/EtOH/TEA 70 30 0.1)

Ejemplo 7

(2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil-sulfonil]-N-(2-hidroxietyl)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida (Esquema 1, compuesto I)

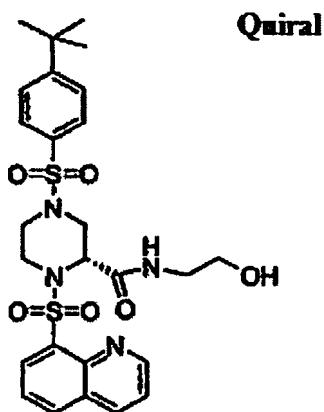
5

10

15

20

25



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6 a partir de intermedio 11 y la etanolamina.

30

LC/MS: ESI (+): 561 (M+1); ESI (-): 559(M-1); Pureza de HPLC: 99.4% de ee = 26% (Columna CHIRALCELL OD-H, 4.6x250 mm; hex/EtOH/TEA 70:30:0.1)

Ejemplo 8

35

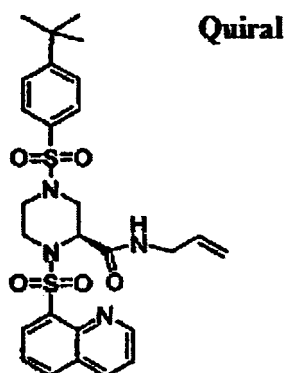
(2S)-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida (Esquema 1, compuesto I)

40

45

50

55



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6 a partir del intermedio 10 y la alilamina.

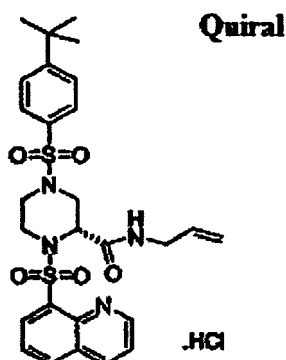
60

LC/MS: ESI (+): 557 (M+1); ESI (-): 555(M-1); Pureza de HPLC: 99.3% de ee >98% (Columna CHIRALCELL OD -H, 4.6x250 mm; hex/EtOH/TEA 70:30:0.1)

65

Ejemplo 9

(2R)-4-[(*ter*-butilfenil)sulfonyl]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperaxina-2-carboxamida clorhidrato (Esquema 2 compuesto 1)



20 Una solución del intermedio 14 (previamente desalinizada, 852 mg, 2.36 mmol) y 4-*ter*-butilfenilsulfonylcloruro (660 mg, 2.84 mmol) en presencia de DIEA (603 μ l, 3.55 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla luego se lavó con solución saturada de NH_4Cl , solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El crudo (1.37 g) se purificó por cromatografía instantánea con AcOEt/cHex 50:50 para suministrar una espuma de color blanco nítido. La sal clorhidrato se obtuvo disolviendo esta

25 espuma en metanol y la adición de 20 ml de HCl 1N en MeOH. Después de la evaporación del MeOH, el aceite se trituró en Et_2O y el sólido de color blanco, obtenido de esta manera, se filtró y se secó. Rendimiento: 57% (796 mg).

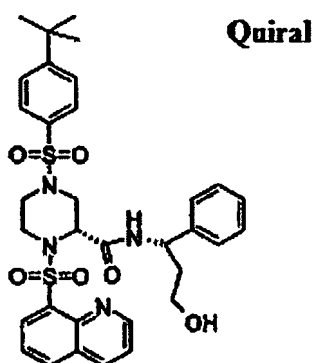
30 ^1H NMR (DMSO): 1.27 (s, 9H), 1.71 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.58-3.71 (m, 4H), 4.02 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 5.02 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.15 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3 Hz, 1H).

LC/MS: ESI (+): 557 (M+1); ESI (-): 555(M-1); Pureza de HPLC: 99.4% de ee= 89% (Columna CHIRALCELL OD -H, 4.6x250 mm; hex/EtOH/TEA 70:30:0.1) Punto de fusión: 126-129°C

35

Ejemplo 10

40 (2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonyl]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperazina-2-carboxamida (Esquema 1, compuesto 1)



55 Una solución del intermedio 11 (47 mg, 0.09 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a -10°C antes de la adición del isobutilclorofornato (11 μ l, 0.10 mmol) y NMM (15 μ l, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a -10°C y se adicionó (S)-1-fenil-3-propanolamina (15 mg, 0.10 mmol) solubilizada en THF (1 ml). Se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El THF se evaporó bajo presión reducida y el aceite obtenido se

60 disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado, NaHCO_3 saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea con DCM/McOH 94:6 para suministrar el compuesto de título. Rendimiento: 30% (18 mg)

65 ^1H NMR (CDCl_3): 1.34 (s, 9H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 3H), 3.18-3.40 (m, 2H), 3.63-3.74 (m, 2H), 4.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.62 (brs, 1H).

MS: ESI+: 651 (M+1); ESI-: 649 (M-1); Pureza de HPLC: 89%

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 11

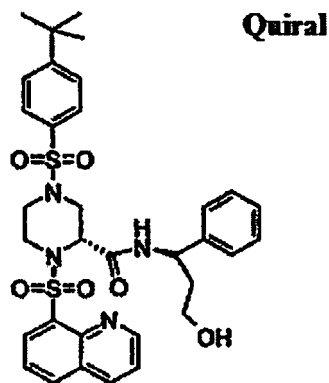
(2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonyl]-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperazina-2-carboxamida
(Esquema I, compuesto I)

5

10

15

20



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10 a partir del intermedio 11 y la (R)-1-fenil-3-propanolamina.

25

¹H NMR (CDCl₃): 1.34 (s, 9H), 1.57 (m, 1H), 1.77-2.02 (m, 1H), 2.41-2.55 (m, 2H), 3.39-3.83 (m, 5H), 4.23 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

30

MS: ESI+: 651 (M+1); ESI-: 649 (M-1); Pureza de HPLC: 98.2%

35 Ejemplo 12

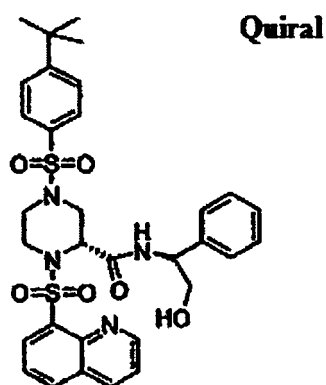
(2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonyl]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperaxina-2-carboxamida
(Esquema I, compuesto I)

40

45

50

55



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10 a partir del intermedio 11 y la (S)-1-fenil-3-etanolamina.

60

¹H NMR (CDCl₃): 1.35 (s, 9H), 2.56 (m, 2H), 3.39-3.72 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 4.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.87-4.99 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.21-7.39 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 8.01 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.69 (brs, 1H).

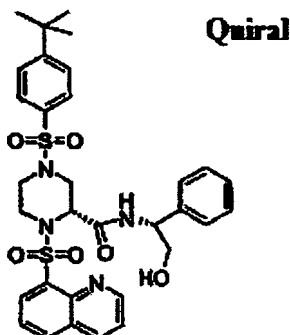
65

MS: ESI+: 637 (M+1); ESI-: 635 (M-1); Pureza de HPLC: 98.2%

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 13

(2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida (Esquema 1, compuesto 1)



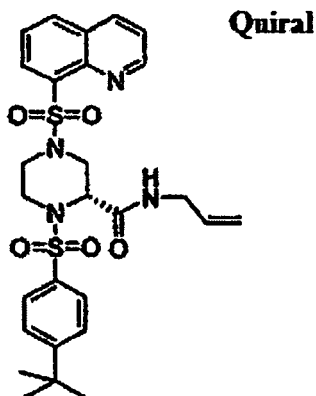
20 El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10 a partir del intermedio 11 y la (R)-1-fenil-3-etanolamina.

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.32 (s, 9H), 2.51 (m, 1H), 3.36-3.64 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 8.00 (dd, $J = 1.3$ y 8.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.5$ y 8.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 0.9$ y 7.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.5$ y 4.1 Hz, 1H).

MS: ESI+: 637 (M+1); ESI-: 635 (M-1); Pureza de HPLC: 96.1%

30 Ejemplo 14

(2R)-1-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-N-prop-2-enil-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida (Esquema 1, compuesto I)



55 El Intermedio 12 (260 mg, 0.50 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se agitó 15 min a temperatura ambiente en presencia de HOBt (81 mg, 0.60 mmol), EDC (116 mg, 0.60 mmol), y DIEA (190 ml, 1.26 mmol). Luego se adicionó alilamina (42 μl , 0.55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con NH_4Cl saturado, NaHCO_3 saturado y con salmuera (dos veces). Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para suministrar 274 mg del material crudo. La purificación se llevó a cabo por cromatografía instantánea con cHex/AcOEt 50:50. Rendimiento: 50% (140 mg); LC/MS: ESI+: 557 (M+1); ESI-: 555(M-1); Pureza de HPLC: 97%

60 ^1NMR (CDCl_3): 1.31 (s, 9H), 2.7 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.39 (brs, 1H), 4.97 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 6.45 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 1.5$ y 7.5 Hz, 1H), 9.30 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 15

Protocolo general para la síntesis de fase sólida de los derivados de la piperazina de la fórmula general I (Esquema 5)

a) Etapa de carga

La resina de oxima de Kaiser (3 g, 6.28 mmol) se hinchó en DCM (30 ml). El ácido pertinente (intermedios 1 a 8, 2 eq. y DIC (2 eq.) se adicionaron lentamente y la suspensión resultante se agitó durante la noche antes de filtrar en la bomba y lavar secuencialmente con DCM, DMF (tres veces), TBME (dos veces) y se secó con vacío.

b) Etapa de N-desprotección

La resina obtenida en la etapa de carga (5 g) se agitó en una solución al 25% de TFA en diclorometano (50 ml) por 30 min antes de filtrar en la bomba y lavar secuencialmente con DCM, DMF (tres veces) y TBM E (dos veces). Finalmente se secó bajo vacío a temperatura ambiente.

c) N-etapa de cubierta

La resina a partir de la etapa previa se transfirió en una placa de filtración de 96-pozos (aproximadamente 50 mg de resina/pozo seco) y cada pozo se trató con un reactivo de N-derivatización por ejemplo con cualquiera de las siguientes soluciones:

1- un ácido (3 eq.) y DIC (3 eq.) en DCM (1 ml)

2- un sulfonil cloruro (3 eq.) en DCM (1 ml)

3- un isocianato (3 eq.) en DCM (1 ml)

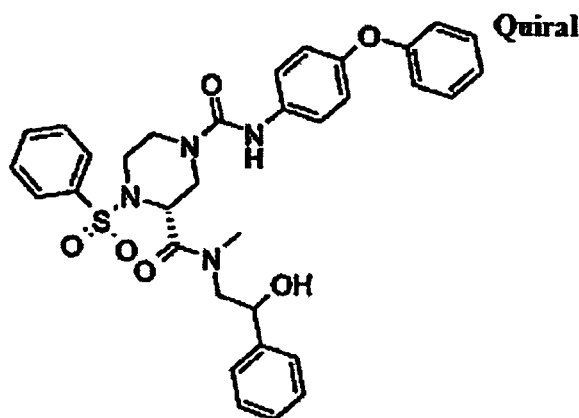
La placa luego se selló y agitó durante la noche a temperatura ambiente. Las resinas luego se filtraron y se lavaron secuencialmente con alícuotas de DCM, DMF (tres veces) y TBME (dos veces) antes de secar a temperatura ambiente bajo vacío.

d) Etapa de división

Una solución de amina (0.9 eq. o 5 eq. si es volátil) en AcOH al 2% en DCM (1 ml) se adicionó a cada pozo que contiene la resina a partir de la etapa previa. Las placas luego se sellaron y agitaron por dos días a temperatura ambiente. Los pozos luego se filtraron en una placa de recolección y el solvente se retiró en una centrífuga de vacío para producir 2-3 mg de los productos correspondientes.

Ejemplo 16

(3R)-N-(2-hidroxi-2-fenil)-N-3-metil-N-1-4-fenoxi-fenil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida (Esquema 5, compuesto I)



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del ácido (2R)-4-(tert-butoxicarbonil)-1-(bencenosulfonil)piperazina-2-carboxílico obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 1 pero a partir de la (R)-2-carboxipiperazina.2CSA pura, 4-fenoxifenilisocianato y 2-metilamino-1-feniletanol.

ES 2 324 535 T3

¹H NMR (CDCl₃): 2.86 (m, 1H), 3.14-3.36 (m, 5H), 3.71-4.42 (m, 5H), 4.90-4.98 (m, 2H), 6.86-6.98 (m, 4H), 7.07 (m, 1H), 7.22-7.56 (m, 10H), 7.83 (m, 3H), 8.03 (m, 2H).

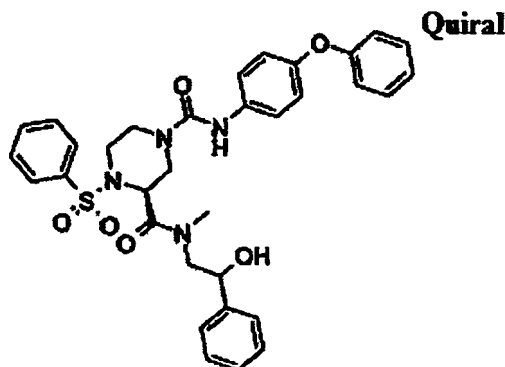
LC/MS: ESI+: 615 (M+1); ESI-: 613 (M-1); Pureza de HPLC: 98.0%

5

Ejemplo 17

(3S)-N-3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida (Esquema 5, compuesto I)

10



15

20

25

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del ácido (2S)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bencenosulfonil)piperazina-2-carboxílico obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 1 pero a partir de la (S)-2-carboxipiperazina.2CSA pura, 4-fenoxifenilisocianato y 2-metilamino-1-feniletanol.

30

¹H NMR (CDCl₃): 2.78 (m, 1H), 3.03-3.28 (m, 5H), 3.62-4.33 (m, 5H), 4.81-4.90 (m, 2H), 6.77-6.88 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 7.12-7.47 (m, 10H), 7.73 (m, 3H), 7.93 (m, 2H).

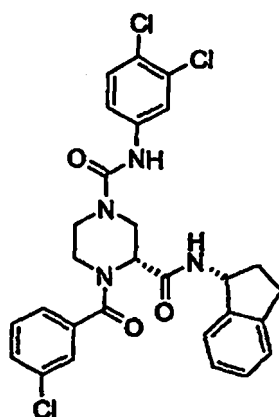
35

LC/MS: ESI+: 615 (M+1); ESI-: 613 (M-1); Pureza de HPLC: 99.5%

Ejemplo 18

(3R)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida (Esquema 5, compuesto I)

40



45

50

55

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del ácido (2R)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-benzoil)piperazina-2-carboxílico obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 7 pero a partir de la (R)-2-carboxipiperazina.2CSA pura, 3,4-diclorofenilisocianato y (R)-1-aminoindano.

60

¹H NMR (CDCl₃): 1.66 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.81-3.31 (m, 4H), 3.64 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.17-7.50 (m, 11H), 8.94 (s, 1H). LC/MS: ESI+: 572 (M+1); ESI-: 570 (M-1); Pureza de HPLC: 99.3%

65

Ejemplo 19

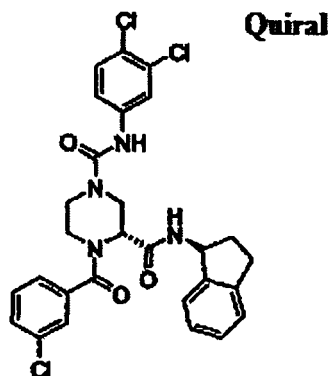
(3R)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1S)-2,3 dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida
Esquema 5, compuesto I

5

10

15

20



25

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del ácido (2R)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-benzoil)piperazina-2-carboxílico obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 7 pero a partir de la (R)-2-carboxipiperazina.2CSA pura, 3,4-diclorofenilisocianato y (S)-1-aminoindano.

30

¹H NMR (CDCl₃): 1.84 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.81-3.01 (m, 4H), 3.23 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.16-7.98 (m, 11H), 8.85 (s, 1H). LC/MS: ESI+: 572 (M+1); ESI-: 570 (M-1); Pureza de HPLC: 97.9%

Ejemplo 20

35

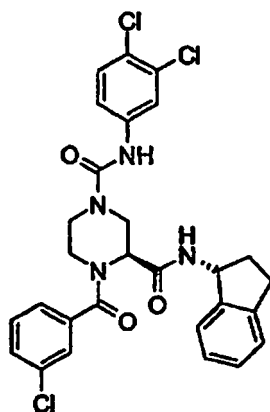
(3S)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida
(Esquema 5, compuesto I)

40

45

50

55



60

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir de ácido (2S)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-benzoil)piperazina-2-carboxílico obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 7 pero a partir de la (S)-2-carboxipiperazina.2CSA pura, 3,4-diclorofenilisocianato y (R)-1-aminoindano.

¹H NMR (CDCl₃): igual como para el ejemplo 19; LC/MS: ESI+: 572 (M+1); ESI-: 570 (M-1)

Pureza de HPLC: 99.3%

65

Ejemplo 21

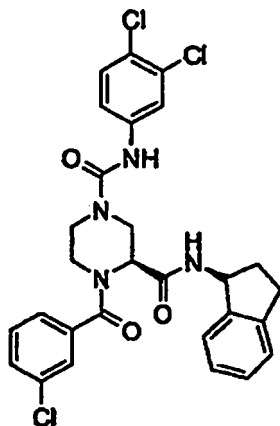
(3S)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida
(Esquema 5, compuesto 1)

5

10

15

20



25

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del ácido (2S)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(3-cloro-benzoil)piperazina-2-carboxílico obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 7 pero a partir de la (S)-2-carboxipiperazina.2CSA pura, 3,4-diclorofenilisocianato y (R)-1-aminoindano.

30

¹H NMR (CDCl₃): igual como para el ejemplo 18; LC/MS: ESI+: 572 (M+1); ESI-: 570 (M-1)

Pureza de HPLC: 98.5%

35

Ejemplo 22

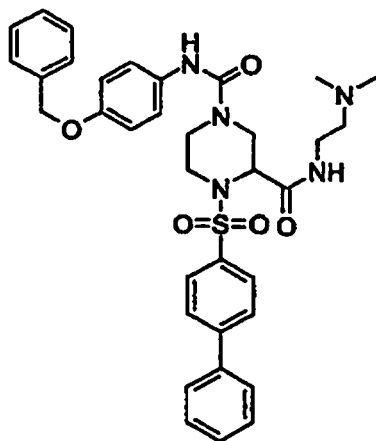
Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]3-[(2-dimetilamino-etil)-amida]
(Esquema 5, compuesto 1)

40

45

50

55



60

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir de intermedio 4, 4-benziloxifenilisocianato y 2-dimetilaminoetilamina.

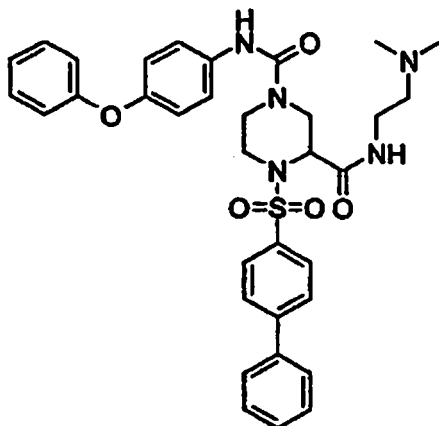
65

¹H NMR (CDCl₃): 2.4 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 2.73 (t, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.34 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.8 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.45-7.7 (m, 10H), 7.8 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.12 (s, 2H). LC/MS: ESI+: 642 (M+1); Pureza de HPLC: 94%

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 23

Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dimetilamino-etil)-amida]1-[(4-fenoxifenil)-amida]
(Esquema 5, compuesto I)

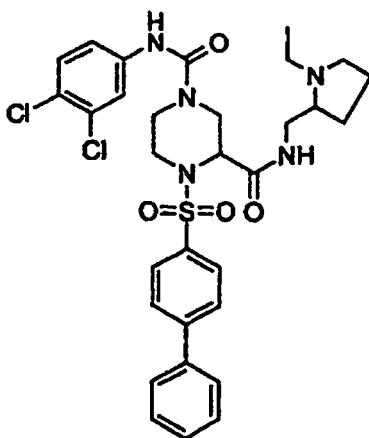


El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 4, 4-fenoxifenilisocianato y el 2-dimetilaminoetilamina.

¹H NMR (CDCl₃): 2.15 (s, 6H), 2.33 (t, 2H), 2.50 (t, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.82 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 6.85 (d, 4H), 6.95 (t, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.03 (s, 1H). LC/MS: ESI+: 628 (M+1); Pureza de HPLC: 95%

Ejemplo 24

Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-diclorofenil)-amida]3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida] (Esquema 5, compuesto I)



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 4, 3,4-diclorofenilisocianato y 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina.

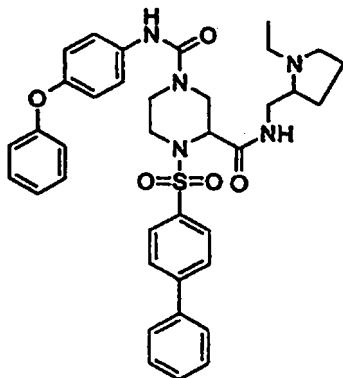
¹H NMR (CDCl₃): 1.15-1.20 (m, 3H), 1.62-1.90 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.05 3.30 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.79 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.61 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.42 (s, 1H).

LC/MS: ESI+: 644 (M+1); Pureza de HPLC: 93.8%

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 25

Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida] (Esquema 5, compuesto I)



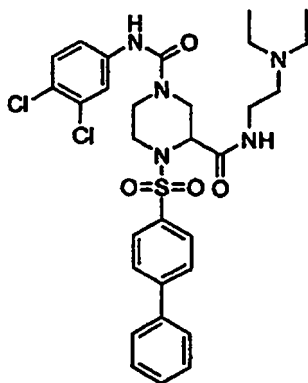
El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 4, 4-fenoxifenilisocianato y 2-(aminometil)-1-etil-pirrolidina.

¹H NMR (CDCl₃): 1.12 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.95 (d, 4H), 7.05 (t, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.46 (m, 4H), 4.60 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.20 (s, 1H).

LC/MS: ESI+: 668 (M+1); Pureza de HPLC: 97.0%

Ejemplo 26

Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-diclorofenil)-amida] 3-[(2-dietilaminoetil)-amida] (Esquema 5, compuesto I)



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 4, 3,4-diclorofenilisocianato y la 2-dietilaminoetilamina.

¹H NMR (CDCl₃): 1.00 (t, 6H), 2.57 (m, 7H), 2.78 (d, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.63 (m, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.46 (s, 1H).

LC/MS: ESI+: 632 (M+1); Pureza de HPLC: 91.6%

ES 2 324 535 T3

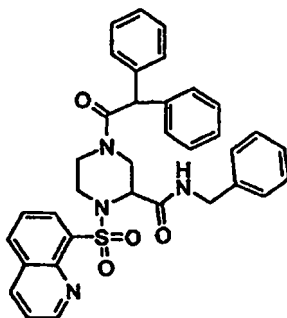
Ejemplo 27

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonyl)-piperazina-2-carboxílico benzilamida (Esquema 5, compuesto I)

5

10

15



20 El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 2, difenilacetilcloruro y benzilamina.

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.82 (td, 1H), 2.98 (dd, 1H), 3.15 (td, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.20-7.48 (m, 14H), 7.70 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

LC/MS: ESI+: 605 (M+1); Pureza de HPLC: 98.0%

30 Ejemplo 28

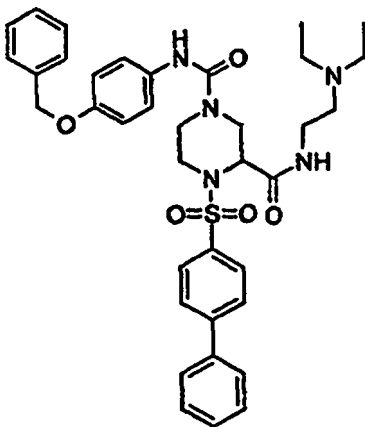
Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonyl)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]3-[(2-dietilamino-etil)-amida]

35

40

45

50



55 El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 4, 4-benziloxifenilisocianato y la 2-dietilaminoetilamina.

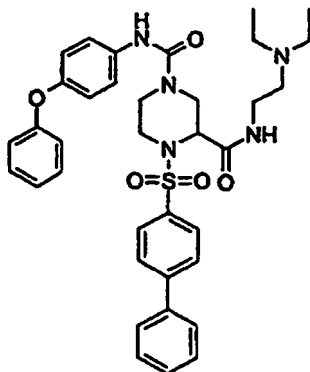
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.10 (t, 6H), 2.60 (m, 7H), 2.80 (d, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.33-7.60 (m, 10H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.00 (m, 3H).

60 LC/MS: ESI+: 670 (M+1); Pureza de HPLC: 90.5%

65

Ejemplo 29

Ácido 4-Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dietilaminoetil)-amida] 1-[(4-fenoxifenil-amida) (Esquema 5, compuesto I)



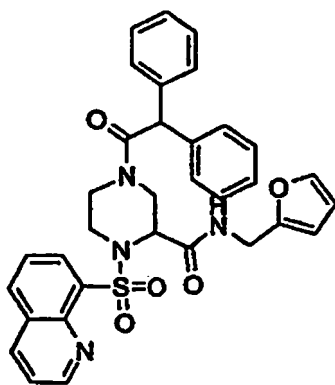
El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 4, 4-fenoxifenilisocianato y la 2-dietilaminoetilamina.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.10 (t, 6H), 2.60 (m, 7H), 2.80 (d, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.00 (d, 4H), 7.10 (t, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.54 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.20 (s, 1H).

LC/MS: ESI+: 656 (M+1); Pureza de HPLC: 92.7%

Ejemplo 30

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(furan-2-ilmetil)-amida (Esquema 5, compuesto I)



El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 2, difenilacetilcloruro y la (2-furilmetil)amina.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.83 (td, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.10 (td, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 11H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

LC/MS: ESI+: 595 (M+1); Pureza de HPLC: 97.4%

Ejemplo 31

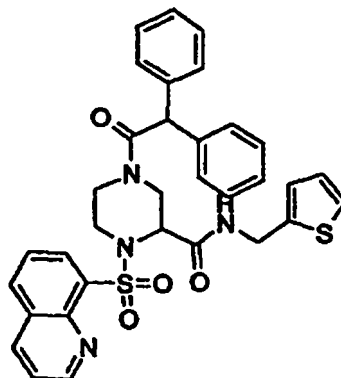
Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(tiofen-2-ilmetil)-amida (Esquema 5, compuesto I)

5

10

15

20



25

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 2, difenilacetilcloruro y la (2-tienilmetil)amina.

¹H NMR (CDCl₃): 2.83 (td, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.11 (td, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.14-7.41 (m, 11H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

30

LC/MS: ESI+: 611 (M+1); Pureza de HPLC: 98.6%

Ejemplo 32

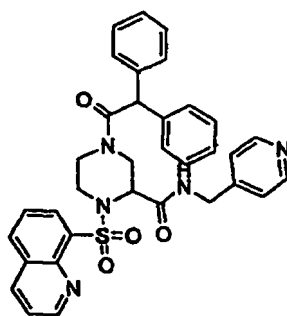
35

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(piridin-4-ilmetil)-amida (Esquema 5, compuesto I)

40

45

50



55

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 2, difenilacetilcloruro y la piridin-4-ilmetilamina.

¹H NMR (CDCl₃): 2.80 (td, 1H), 2.98 (dd, 1H), 3.20 (td, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 10H), 7.32 (m, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.77 (d, 1H). LC/MS: ESI+: 606 (M+1); Pureza de HPLC: 98.5%

60

65

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 33

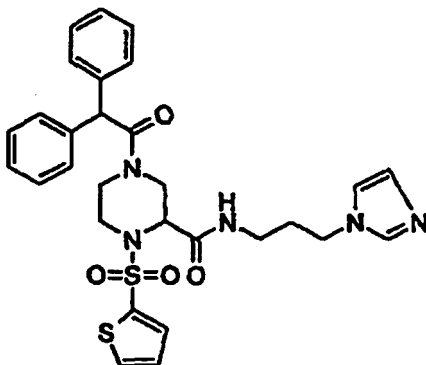
Ácido 4-Difenilacetil-1-(tiofene-2-sulfonyl)-piperazina-2-carboxílico(3-imidazol-1-il-propil)-amida (Esquema 5, compuesto I)

5

10

15

20



25

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 5, difenilacetilcloruro y el 1-(3-aminopropil)imidazol.

¹NMR (DMSO-*d*₆, 120°C): 1.91 (qt, 2H), 3.12 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.10 (brd, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.53 (brd, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19-7.36 (m, 11H), 7.58 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.94 (m, 1H).

30

LC/MS: ESI+: 578 (M+1); Pureza de HPLC: 96.4%

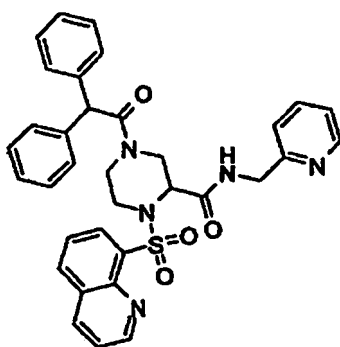
Ejemplo 34

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonyl)-piperazina-2-carboxílico (piridin-2-ilmetil)-amida (Esquema 5, compuesto I)

40

45

50



55

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 15 a partir del intermedio 2, difenilacetilcloruro y la piridin-2-ilmetilamina.

¹H MNR (DMSO-*d*₆): 2.50-2.75 (m, 2H), 3.20-3.47 (m, 1.5H), 3.70 (m, 1H), 3.98-4.20 (m, 3H), 4.70 (d, 0.5H), 4.90 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.88-7.31 (m, 11H), 7.55 (m, 3H), 8.08-8.49 (m, 4H), 8.55 (m, 1H), 8.82 (d, 1H).

60

LC/MS: ESI+: 606 (M+1); Pureza de HPLC: 97.10%

65

ES 2 324 535 T3

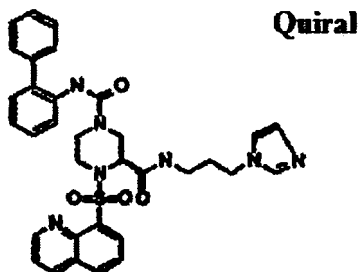
Ejemplo 35

(R)-N-1-bifenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida trifluoroacetato (Esquemas 3 y 4, compuesto I)

5

10

15



20

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 a partir del intermedio 3, 2-bifenilisocianato y el (3-aminopropil)imidazol.

El compuesto final se purificó por HPLC preparativa utilizando Acetonitrilo/agua; 0.1% TPA como fase móvil que proporcionan la sal TFA:

25

¹H MNR (DMSO-*d*₆): 1.72 (m, 1H), 120 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 4.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 9H), 7.50 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7 y 0.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.6 y 0.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.5 y 1.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 4.1 y 1.9 Hz, 1H).

30

LC/MS: ESI+: 626 (M+1); ESI-: 624 (M-1); Pureza de HPLC: 90.0%

Ejemplo 36

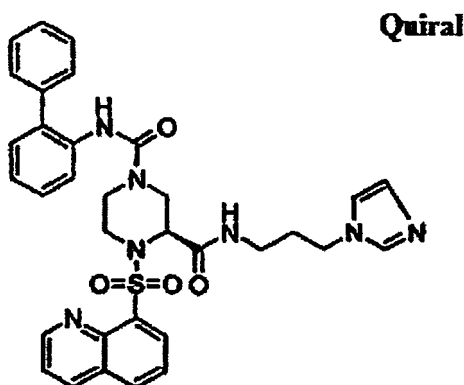
35

(S)-N-1-biphenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida trifluoroacetato (Esquemas 3 y 2, compuesto I)

40

45

50



55

El compuesto de título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito por el ejemplo 35 a partir del (2S)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico clorhidrato, obtenido siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 3 pero a partir del ácido (S)-piperazina-2-carboxílico 2CSA puro, 2-bifenilisocianato y el (3-aminopropil)imidazol.

60

¹H MNR (DMSO-*d*₆): igual como para el ejemplo 35

LC/MS: ESI+: 626 (M+1); ESI-: 624 (M-1); Pureza de HPLC: 97.0%

65

ES 2 324 535 T3

Ejemplo	Nombre	LCIMS (ES+)
37	1-benzoil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida	510.8
38	1-benzoil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida	530.8
39	1-benzoil-N-benzil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]piperazina -2-carboxamida	520.9
40	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil) -1-(fenilsulfonil) piperazina 2- Carboxamida	580.9
41	N-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-(fenoxiacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina 2- Carboxamida	524.8
42	1-benzoil-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	591.9
43	1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida	594.9
45	1-benzoil-N-(4-fluorobenzil)-4-(4-fenoxibenzoil)piperazina-2-carboxamida	538.8
46	1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)piperazina-2-carboxamida	536.8
47	1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida	568.9
48	1-benzoil-4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-Carboxamida	522.8
49	1-benzoil-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(1-naftilmetil)piperazina -2- carboxamida	484.8
50	1-benzoil-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(fenilacetil)piperazina -2- carboxamida	544.9
51	1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida	546.9
52	1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-2-carboxamida	534.8
53	4-acetil-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina -2- carboxamida	446.7

ES 2 324 535 T3

5	54	4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina 2-carboxamida	544.8
	55	4-acetil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina -2-carboxamida	402.7
	56	4-benzoil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	464.8
	57	N-benzil-4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	554.9
10	58	4-acetil-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida	408.7
	59	4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida	560.9
15	60	N~1~(2-cianofenil)-N~3~(1-naftilmetil)-4-(fenilsulfonil) piperazina -1,3-Dicarboxamida	554.8
	61	N~1~bifenil-2-il-N~3~(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(fenilsulfonil) piperazina -1,3-dicarboxamida	581.9
20	62	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	562.9
	63	(1-{4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazin -2-il}carbonil) piperidin -2-il) Metanol	568.9
25	64	4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(2-tienilsulfonil) piperazina -2-Carboxamida	576.9
30	65	4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina -2-carboxamida	578.9
	66	1-benzoil-4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil) piperazina -2-Carboxamida	552.9
35	67	1-benzoil-4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida	537.8
	68	N~1~4-dibenzoil-N~3~(difenilmetil)piperazina-1,3-dicarboxamida	547.8
40	69	4-benzoil-N~3~(2,2-difeniletil)-N~1~(3-metoxifenil)piperazina-1,3-Dicarboxamida	563.9
	70	N~1~benzoil-N~3~(difenilmetil)-4-(fenilsulfonil)piperazina -1,3-Dicarboxamida	583.9
45	71	N~1~(3,4-diclorofenil)-N~3~(2-hidroxi-2-feniletil)-N~3~metil-(fenilsulfonil)piperazina -1,3-dicarboxamida	592.7
	72	N~3~(2-hidroxi-2-feniletil)-N~3~metil-N~1~(4-fenoxifenil)-4-(fenilsulfonil)piperazina -1,3-dicarboxamida	615.9
50	73	N~3~[1,1-bis(hidroximetil)propil-N~1~(2-cianofenil)-4-(2-tienilsulfonil) piperazina -1,3-dicarboxamida	522.8
55	74	N~1~[4-(benziloksi)fenil]-N~3~(2-hidroxi-2-feniletil)-N~3~metil-4-(2-tienilsulfonil)piperazina -1,3-dicarboxamida	636
	75	N~3~(2-hidroxi-2-feniletil)-N~3~metil-N~1~(4-fenoxifenil)-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida	622
60	76	N-butil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	526.9
	77	4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	550.9
65	78	N-benzil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina -2-carboxamida	560.9
	79	4-(difenilacetil)-N-(2-tienilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-	566.9

ES 2 324 535 T3

	carboxamida	
5	80 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil) piperazina-2- Carboxamida	586.9
	81 4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina carboxamida -2-	589
10	82 N-1--bifenil-2-il-N-3--(3-etoxipropil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3- Dicarboxamida	551.9
	83 N-3--(2-furilmetil)-N-1--pencil-4-(fenilsulfonil)piperazina dicarboxamida -1,3-	463.8
15	84 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3--[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-N-1--(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida	607
	85 N-1--[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3--[(1-etilpirrolidin-2-il) metil]piperazina-1,3-dicarboxamida	683.1
20	86 N-1--bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3--[2-(dietilamino) etil]piperazina -1,3-dicarboxamida	641
	87 N-1--bifenil-2-il-N-3--(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-1,3-dicarboxamida	633
25	88 N-1--bifenil-2-il-N-3--(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina -1,3- dicarboxamida	635
	89 N-3--(4-metoxifenil)-N-1--fenil-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina -1,3- Dicarboxamida	546.8
30	90 N-3--(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3--metil-N-1--(4-fenoxifenil-4-(quinolin-8- ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida	667
35	91 4-benzoil-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2- carboxamida	591.9
	92 N-(difenilmetil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	592.9
40	93 N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina- 2-carboxamida	627
	94 N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2- carboxamida	621.9
45	95 N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	636
50	96 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina- 2-carboxamida	635
	97 4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina- 2- carboxamida	598
55	98 4-acetil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2- carboxamida	522.6
60	99 4-benzoil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2- carboxamida	584.7
	100 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	585.7
65	101 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-	619.8

ES 2 324 535 T3

	ilsulfonil) piperazina -2-carboxamida	
5	102 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	614.7
	103 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8- ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	672.8
10	104 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	674.8
	105 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(4-metoxifenil)acetil] -1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	628.7
15	106 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	627.8
	107 4-benzoil-N-2,2-difeniletel)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2- carboxamida	605.9
20	108 N-(2,2-difeniletel)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina -2- carboxamida	606.9
	109 N-(2,2-difeniletel)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina -2-carboxamida	641
25	110 N-(2,2-bifeniletel)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	650
	111 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(2,2-difeniletel)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina -2-carboxamida	649
30	112 4-(difenilacetil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1-(quinolin -8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	627
35	113 N-alil-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	555.9
	114 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1-(quinolin-8- ilsulfonil)piperazina -2-carboxamida	585.9
40	115 N-(1,3-benzodioxol-ilmetil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina 2- carboxamida	649.9
	116 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8- ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	602.9
45	117 4-(difenilacetil)-N-(3-etoxipropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	601.9
	118 N-(2-furilmetil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8- ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	593.9
50	119 N-benzil-4-fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	545.8
	120 N-benzil-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8- ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	603.9
55	121 N-benzil-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	558.9
	122 3-{[3-{[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-4-(quinolin-8- ilsulfonil)piperazin-1- il]carbonil}-6-pentil-2H-piran-2-ona	611.9
60	123 4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	621.9
65	124 4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-	623.9

ES 2 324 535 T3

	carboxamida		
5	125	4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina -2-carboxamida	634
	126	4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina -2-carboxamida	587.9
10	127	N~1~bifenil-2-il-N~3~(4-fluorobenzil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-1,3- dicarboxamida	624.9
	128	1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	626.3
15	129	1-(3-clorobenzoil)-N-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	578.3
	130	4-(3-clorobenzoil)-N~1~(3,4-diclorofenil)-N~3~(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) piperazina-1,3-dicarboxamida	573.1
20	131	4-(3-clorobenzoil)-N~3~(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N~1~(3-metoxifenil) piperazina-1,3-dicarboxamida	534.2
	132	4-(3-clorobenzoil)-N~1~(3,4-diclorofenil)-N~3~(2-fenilpropil) piperazina -1,3-dicarboxamida	575.1
25	133	4-(3-clorobenzoil)-N~1~(2-cianofenil)-N~3~(2-fenilpropil) piperazina-1,3- dicarboxamida	531.2
	134	4-benzoil-1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida	539.2
30	135	1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil) piperazina -2carboxamida	574.3
	136	1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)piperazina-2-carboxamida	569.3
35	137	1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil) acetil] piperazina-2-carboxamida	583.3
40	138	1-(3-clorobenzoil)-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)piperazina -2-carboxamida	545.3
	139	1-(3-clorobenzoil)-4-(difenilacetil)-N-(2,2-difeniletil)piperazina-2-carboxamida	643.4
45	140	N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(3,4-dimetoxifenil)-sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	635.8
	141	1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il) metil]piperazina-2-carboxamida	654.1
50	142	1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(5-[[4-clorobenzoil]amino]metil)-2-tienilsulfonil-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-2-carboxamida	771.6
55	143	N-bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulphonyl)-3-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il] carbonil] piperazina-1-carboxamida	640
	144	N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-(2-morfolin-4-iletel) piperazina-1,3-dicarboxamida	685
60	145	4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N~3~(2-morfolin-4-iletel)-N~1~(4-fenoxifenil) piperazina-1,3-dicarboxamida	671
65	146	N~1~[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N~3~[3-(1H-imidazol-1-il) propil]piperazina-1,3-dicarboxamida	680

ES 2 324 535 T3

5	147	4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-N-1-(4-fenoxifenil) piperazina-1,3-dicarboxamida	666
10	148	1-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(4-fenoxibenzoil) piperazina 2-carboxamida	654
15	149	N-alil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil) iperazina-2-carboxamida	557.9
20	150	N-alil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida 577.9	
25	160	4-[(4-ter-butilphonyl)sulfonil]-N-(2-hidroxietyl)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina- 2-carboxamida	561.9
30	161	4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) iperazina- 2-carboxamida	597.9
35	162	4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	609
40	163	N-(2-fenilpropil)-4-(fenilsulfonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	579.9
45	164	N-(2-fenilpropil)-1,4-bis(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida	631
50	165	4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina- 2-carboxamida	609.9
55	166	4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	640
60	167	4-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina- 2 carboxamida	593.9
	170	4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	624.9
	171	4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2-carboxamida	658
	172	4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-ciclopropil-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida	557.9
	173	N-1-(2-cianofenil)-N-3-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina- 1,3-dicarboxamida	631.9
	174	N-1-bifenil-2-il-N-3-(2-furilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-1,3- dicarboxamida	596.9
	175	N-3-benzil-N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida	606.9
	176	N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)-N-3-(2-tienilmetil) piperazina-1,3- dicarboxamida	612.9
	177	4-(difenilacetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil) piperazina-2- carboxamida 606.9	
	178	4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[2-(dimetilamino)etil] piperazina-1,3-dicarboxamida	605.8

ES 2 324 535 T3

Ejemplo 179

Preparación de una formulación farmacéutica

5 Formulación 1

Tabletas

10 Un compuesto de piperazina-2-carboxamida de fórmulas (I), (II) o (III) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Una cantidad menor de magnesio estearato se adiciona como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 240-270 mg (80-90 mg del compuesto de piperazina-2-carboxamida activo por tableta) en una compresora de tabletas.

Formulación 2

15 *Cápsulas*

20 Un compuesto de piperazina-2-carboxamida de las fórmulas (I), (II) o (III) se mezcla como un polvo seco con un almidón diluyente en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se llena en cápsulas de 250 mg (125 mg del compuesto activo de piperazina-2-carboxamida por cápsula).

Formulación 3

Líquido

25 Un compuesto de piperazina-2-carboxamida de fórmulas (I), (II) o (III) sacarosa y goma xantana se mezclaron, se pasaron a través de un tamiz U.S. de malla No. 10, y luego se mezcló con una solución preparada previamente de celulosa microcristalina y celulosa carboximetil celulosa (11:89) en agua. Benzoato de sodio, saborizante, y color se diluyen con agua y se adicionan con agitación. Luego se adiciona suficiente agua.

30 Formulación 4

Tabletas

35 Un compuesto de piperazina-2-carboxamida de fórmulas (I), (II) o (III) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Una cantidad menor de magnesio estearato se adiciona como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 450-900 mg (150-300 mg del compuesto activo piperazina-carboxamida) en una compresora de tabletas.

40 Formulación 5

Inyección

45 Un compuesto de piperazina-2-carboxamida de las fórmulas (I), (II) o (III) se disuelve en un medio acuoso de solución salina reguladora estéril inyectable para proporcionar una concentración satisfactoria.

Ejemplo 180

Ensayos biológicos

50 Los compuestos de fórmula (I), se sometieron a los siguientes ensayos biológicos *in vitro* e *in vivo*:

Ensayo de competición de enlace In vitro con Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) (ver Pharmaceutical Manufacturing International, 1992, p.49-53 by Cook, N.D. et al)

55 Este ensayo permite determinar la afinidad de enlace de los compuestos de prueba de fórmula (II) para el receptor F_{2α} de la Prostaglandina humana.

a) *Preparación del receptor de la Prostaglandina F_{2α}*

60 El receptor de la Prostaglandina F_{2α} humana (cADN de cuerpo entero) se subclonó en el vector pCEP4 (Invitrogen) y se transfectaron juntos con el gen de resistencia a la higromicina en las células HEK293EBNA por el método de co-precipitación de fosfato de calcio. Las células resistentes a los antibióticos se cultivaron bajo presión de selección constante en medio DM EM/F-12 suplementado con suero fetal bovino al 2%, L-Glutamina 4 mM y 8 ml/l de la mezcla de Transferina Insulina-Selenio (todos de Invitrogen) y 300 mg/ml de higromicina a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% en aire. A 48 h antes del cultivo, la expresión del receptor se mejoró adicionando 5 mM de Na-butilato. Las células se lavaron dos veces con solución reguladora de fosfato, se cosecharon y gránuloizaron por centrifugación.

ES 2 324 535 T3

El gránulo celular se lisó por homogenización Dounce en sacarosa 250 mM, Tris-HCl 25 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM que contiene inhibidores de las proteasas de acuerdo con el fabricante (Boehringer Mannheim) a 4°C. El lisado se centrifugó a 1000 g, 4°C por 10 min y el sobrenadante se centrifugó a 160000 g, 4°C por 60 min. Los gránulos de las membranas se resuspendieron en solución reguladora de enlace (MES 10 mM pH 6.2, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM que contiene inhibidores de las proteasas), se congelaron en etanol hielo seco y se almacenaron a -80°C.

b) Determinación de los valores de afinidad de enlace para los compuestos de prueba (receptor de la PGF_{2α})

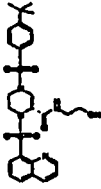
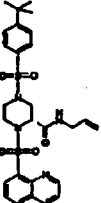
La competición de enlace *in vitro* con el Ensayo de Centelleo por proximidad (SPA) se llevó a cabo en placas de 96 pozos Corning NBS. Concretamente, 100 μl de solución reguladora de enlace que contiene 15 a 30 mg de membranas purificadas, 4 mg/ml de cuentas de SPA de aglutinina de germen de trigo (WGA) y 1 a 2 nM de ³H PGF₂-alfa (determinada por análisis Scatchard) en DMSO al 1% se incubó por 2 horas a temperatura ambiente. El enlace no-específico se determinó en la presencia de 1 μM de Prostaglandina F_{2α} no-radioactiva. Las concentraciones de los compuestos (antagonistas) utilizados para competir con el ligando radioactivo (agonista) fueron 10 μM, 3 μM, 1 μM, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM. La radioactividad se contó sobre un contador de placa Mcrobeta y los datos de enlace se analizaron utilizando el programa iterativo, no-lineal, ajuste de curva, "Prism" (GraphPad Software, Inc).

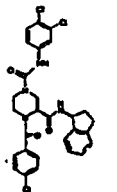
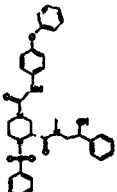
c) Resultados

Los compuestos probados de acuerdo con la fórmula (I) indujeron una inhibición (se ilustra por los valores K_i) del enlace de la Prostaglandina F_{2α} con su receptor de preferiblemente menos del 10 μM. La afinidad de enlace de los compuestos preferidos de fórmula (I) con el receptor humano y de la Prostaglandina F_{2α} se ilustra en la Tabla 1 a continuación, por medio de las correspondientes constantes de inhibición K_i.

TABLA 1

Afinidades de enlace de los compuestos de prueba de la fórmula general (I) con el receptor de la Prostaglandina F_{2α} humana, como se determina en la ensayo de centelleo por proximidad de competición de enlace (contra la Prostaglandina F_{2α} como radioligando)

Estructura	<u>Nombre - IUPAC</u>	Afinidad de enlace para el receptor de la Prostaglandina F _{2α} humana K _i (μM)
	(2S)-4-[(4-tertbutilfenil)-sulfonil]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida	0,582
	(2S)-4-[(4-tertbutilfenil)-sulfonil]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida	0,125

	<p>(3S)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-piperazina-1,3-dicarboxamida</p>	<p>0,816</p>
	<p>(3R)-N-3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(fenil-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida</p>	<p>1,15</p>

1) *Ensayo 1 funcional in vitro: Inhibición de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ indujo la Síntesis del IP3 (Inositol Trifosfato) en células-HEK/EBNA que expresan el receptor de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$*

La interacción de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ con su receptor conduce a la síntesis del IP3, un segundo mensajero para la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplasmático, involucrado en el proceso de activación de las contracciones uterinas. El ensayo presente descrito a partir de ahora se puede utilizar para demostrar la inhibición del receptor de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ /Prostaglandina $F_{2\alpha}$ mediado de la síntesis de IP3 por compuestos de prueba de la fórmula (I).

a) *Materiales*

Las células 293-EBNA y el vector pCEP4 se adquirieron de Invitrogen; Suero Fetal Bovino de Cansera; Higromicina B de Roche Molecular Biochemicals; medio DMEM-F12, L-Glutamina de Life Technologies Inc.; [3H] Inositol de Perkin Elmer Life Sciences; Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) de Sigma, columnas para cromatografía AG1-X8 de BioRad, placas negras/blancas de 96 pozos de Coming Inc.

b) *Construcciones*

Los cADNs de los receptores del receptor de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ humana (hFP) y del receptor de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ de rata (rFP) se subclonaron en el vector de expresión pCEP4 para generar pCEP4hFPuno y pCEP4rFP respectivamente.

c) *Transfección y cultivo celular*

Las células 293-EBNA se cultivaron en medio DMEM-F12 suplementado con suero fetal bovino al 2% y L-glutamina 4 mM. Las células se transfectaron por el método de precipitación del fosfato de calcio con el plásmido apropiado y seleccionado para la resistencia de la higromicina B. Las colonias que sobreviven se analizaron por su habilidad para retener el enlace de [3H] $PGF_{2\alpha}$ específico. Los clones seleccionados se conservaron en medio DMEM-F12 suplementado con L-glutamina 4 mM, 300 $\mu g/ml$ de higromicina B y suero fetal bovino al 2% (10% para las células que expresan rFP).

d) *Mediciones del Inositol Fosfato*

Las células se desprendieron con PBS/EDTA, se lavaron con medio DMEM-F12 libre de inositol y sembrado a 80000 células/pozo en una placa de 12 pozos precubierta con Poli-L-Lisina. Las células se marcaron con *myo*-[3H] Inositol a 4 $\mu Ci/ml$ en DMEM-F12 libre de inositol suplementado con suero fetal bovino al 1%, L-glutamina 4 mM y 300 $\mu g/ml$ de higromicina B. Después de 24 horas (células que expresan rFP) o 40 horas (células que expresan hFP), el medio se retiró y las células se pre-incubaron por 10 min en solución reguladora de ensayo (DMEM-F12 sin Inositol, Hepes 20 mM, BSA al 0.1%) que contiene LiCl 20 mM a 37°C. Para la respuesta de dosis agonista, células luego se estimularon por 1 hora a temperatura ambiente con el incremento de la concentración de $PGF_{2\alpha}$, en solución reguladora de ensayo. Para la determinación de la IC_{50} de los compuestos, las células se incubaron con el aumento de las concentraciones de los compuestos por 10 min a temperatura ambiente antes de la adición de 30 nM de $PGF_{2\alpha}$ (aproximadamente 2X la EC_{50}) y otra incubación por 1 hora. Para la determinación de la actividad agonista de los compuestos de prueba en sí, los compuestos de prueba se adicionaron a las células a 10 μM y 1 μM durante 1 hora a temperatura ambiente.

En el curso de los tres experimentos mencionados anteriormente, la reacción se detuvo por la adición de 1 ml de solución de terminación (2.4% de ácido perclórico) por 10 min. Luego se transfirieron 800 μl a 400 μl de solución de neutralización (KOH 0.72N, $KHCO_3$ 0.6 M), se sometió al vortex, y se sedimentó por al menos 2 horas a 4°C. Después de 15 min de centrifugación a 2500 g, ml del sobrenadante se cargó sobre una columna de cromatografía, seguido por dos lavados con 10 ml de agua. El IP3 que se va a cuantificar se eluyó con 3 ml de solución reguladora

ES 2 324 535 T3

de elución (formato de amonio 1M, ácido fórmico 0.1 M) y la radioactividad se contó en un contador de centelleo Beckman LS6000TA para medir la cantidad de [³H] inositol fosforilado.

e) Resultados

Las actividades de los derivados de la piperazina-2-carboxamida de fórmula (I) se evaluaron utilizando el ensayo biológico *in vitro* descrito anteriormente. Por ejemplo, el compuesto ((2S)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonyl]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-il-sulfonyl)piperazina-2-carboxamida) muestra un valor de EC₅₀ de 24 nM cuando se analiza en Prostaglandina F_{2α} humana. El valor se refiere a la capacidad de los compuestos de prueba para antagonizar efectivamente la síntesis de IP3 inducida por la Prostaglandina F_{2α} mediada por el receptor de la Prostaglandina F_{2α}.

2) *Ensayo funcional in vitro 2: Inhibición de la movilización de Ca²⁺ inducida por la Prostaglandina F_{2α} en las células HEK/EBNA que expresan el receptor de la Prostaglandina F_{2α}, según se mide por FLIPR® (Lector de Placa de Imágenes Fluorimétricas)*

a) Mediciones de movilización de calcio por FLIPR (Lector de Placa de Imágenes Fluorimétricas)

Las células HEK EBNA se sembraron a 60000 células/pozo en una placa de 96 pozos de fondo blanco/negro precubierta con Poli-L-Lisina. 24 horas después las células se cargaron con Fluo-4 4.5 nM en DMEM-F12 sin suero fetal bovino por 1-2 horas a 37°C. Para la respuesta de dosis de la Prostaglandina F_{2α} o medición de la actividad agonista de los compuestos - después de un lavado con solución reguladora FLIPR (Hepes 10 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM, pH 7.4) - las células se estimularon con el aumento de la concentración de la Prostaglandina F_{2α} o los compuestos de prueba de las fórmulas (I), (II) y (III).

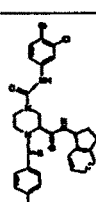
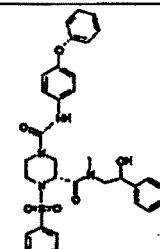
La movilización del calcio luego se midió en el FLIPR por 4 min. Para la determinación de la IC₅₀ de las moléculas, aumentando las concentraciones de los compuestos de prueba se adicionaron a las células 30 min antes de la etapa de lavado. Después del lavado con solución reguladora FLIPR, incrementando concentraciones de los compuestos de prueba se adicionaron a las células en solución reguladora FLIPR y la movilización de calcio se midió por 1 min. A continuación las células se estimularon con una concentración de 2 veces la EC₅₀ de la Prostaglandina F_{2α} y la movilización de calcio se midió por 4 min.

b) Resultados

Las actividades de los derivados de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con las fórmulas (I), (II) y (III) se evaluaron utilizando el ensayo biológico *in vitro* descrito anteriormente. Los valores representativos para algunos compuestos del ejemplo se dan en la Tabla 3 a continuación. Los valores se refieren a la capacidad de los compuestos ejemplo de acuerdo con la fórmula (I) para antagonizar efectivamente la movilización de Ca²⁺ intracelular inducida por la Prostaglandina F_{2α} mediada por el receptor de la Prostaglandina F_{2α}.

TABLA 3

Inhibición de la movilización de Ca²⁺ en las células HEK EBNA que expresan el receptor de la Prostaglandina F_{2α} humana, mediante los antagonistas de la piperazina-2-carboxamida de fórmula (I)

Estructura	Nombre - IUPAC	Inhibición de la movilización de Ca ²⁺ inducida por la Prostaglandina F _{2α} humana IC ₅₀ (μM)
	(3S)-4-(3-clorobenzoil) -N-1 -(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1S)-2,3- dihidro-1H-inden-1-il]piperazina- 1,3-dicarboxamida	0,495
	(3R)-N-3-(2-hidroxi-2- feniletíl)-N-3- metil-N-1-(4- fenoxifenil)-4- (fenilsulfonyl) piperazina -1,3- dicarboxamida	4,75

ES 2 324 535 T3

3) Ensayo *in vivo*: Reducción de la actividad contráctil uterina en ratas

Contracciones uterinas espontáneas en ratas preñadas de término-avanzado

5 a) Preparación del experimento

Ratas hembras Sprague Dawley preñadas de término avanzado (19-21 días de gestación) (Charles River, Calco, Italy) que pesan 350-400 g se anestesiaron con uretano (1.05 g/kg, i.p.) y se colocaron sobre una mesa de operaciones homeotérmica. La traquea se aisló y se canularon con un apropiado entubado de polietileno (PE). Una incisión en la línea media al nivel del hipogastrio se hizo, una trompa uterina de preñada expuesta y su terminal de la trompa se cierra (cerca al ovario) mediante una ligadura con seda quirúrgica. En la correspondencia del feto final cerca del ovario mencionado anteriormente, la pared de la trompa uterina se cortó teniendo cuidado de no herir la placenta adyacente, y un tubo PE240 con un balón de látex (9 mm de longitud cuando está vacío, capacidad 0.1 ml; Radnoti, Monrovia, CA, USA) sobre la parte superior se insertó en el lumen y se aseguró con seda quirúrgica. Después del llenado de la cavidad interna del balón de látex con 0.1 ml de solución salina fisiológica estéril, el catéter se conectó a un sistema de amplificación/registro (MacLab, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, Australia) vía un transductor de presión P23ID Gould Statham. Una vena yugular luego se aisló y se canuló con un catéter PE60 conectado a una aguja del tipo mariposa para la administración intravenosa del vehículo o de los compuestos de prueba.

20 Después de un periodo de estabilización apropiado, el vehículo o dosis incrementadas del compuesto de prueba se administraron mediante una infusión intravenosa por 10 min. Cada administración de la dosis fue seguida por un periodo de recuperación de 30 min.

25 b) Resultados

La espontánea respuesta contráctil del útero se cuantificó evaluando el área bajo la curva (AUC) de los cambios en la presión uterina intra-luminal durante el tiempo (mediante Chart V4.04 por Windows software, PowerLab ADInstruments, Castle Hill, Australia). El efecto del compuesto de prueba sobre la contracción uterina espontánea se evaluó como el porcentaje de variación del AUC calculada en un intervalo de 10-min siguiendo la administración de cada dosis del compuesto de prueba como se compara con la AUC en un intervalo de 10-min antes de la administración de la primera dosis del compuesto de prueba (valor basal). Cuando fue posible, una curva dosis-respuesta (del efecto pico) se registró y el valor ED₅₀ relativo se calculó (mediante el software estadístico S-Plus 2000 v. 4.6, Mathsoft, Inc. Seattle, Washington, USA).

35 Por ejemplo, el compuesto de prueba [5-(ter-butil)-2-(8-quinolilsulfonil)fenil]-N-prop-2-enilcarboxamida, sobre la administración por ruta i.v. (infusión durante 10 minutos), causó una inhibición de las contracciones uterinas del 56,1% en una dosis de 3 mg/kg/min en el experimento descrito anteriormente.

Lista de Referencias

- 40 1. *Journal of Endocrinology* 157, p.343-359 (1998)
2. *Science* vol. 277 p.681-687 (1997)
- 45 3. *Res. Reprod.* 16:1-2 by McCracken (1984)
4. *Prostaglandins*, 12(6) p.1053-9 (1976)
5. *J. Reprod. Fertil.*, 116(1), p.103-111 (1999)
- 50 6. *Rev. Reprod.*, 5(1), p.38-45 (2000)
7. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 288(5), p.1155-1161 (2001)
- 55 8. *Tetrahedron Letters*, 30 (39), p. 5193-96 (1989)
9. *J. Med. Chem.*, 43(3), p.369 (2000)
10. *Tetrahedron Letters*, 39, p.1295-98 (1998)
- 60 11. *Biochemica at Biophysica Acta* 1258/2, p. 215-223 (1995)
12. *Cancer Research*, Vol 58, Issue 11 p.2323-2327
- 65 13. JP01050818
14. US 6271201

15. WO 02/058546

16. PCT/EP03/50640

5 17. WO 95/21162

Referencias citadas en la descripción

10 *Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.*

Documentos de patentes citadas en la descripción

- 15
- JP 01050818 A [0013]
 - US 6271201 B [0014] [0210]

20

 - WO 02058546 A [0015] [0210]
 - EP 0350640 W [0016] [0210]
 - WO 9521162 A [0017] [0210]

25

 - JP 01050818 B [0210]

Literatura no-patente citada en la descripción

- 30
- J. A RUSSELL. *Journal of Endocrinology*, 1998, vol. 157, 343-359 [0004]
 - YUHIHIKO SUGIMOTO. *Science*, 1997, vol. 277, 681-687 [0006]
 - YUHIHIKO SUGIMOTO. *Science*, 1998, vol. 277, 681-83 [0006]

35

 - MCCRACKEN *et al. Res. Reprod.*, 1984, vol. 16, 1-2 [0009]
 - CHATTERJEE A. *Prostaglandins*, 1976, vol. 12 (6), 1053-9 [0011]

40

 - WILLIAMS B. J. *J. Reprod. Fertil.*, 1999, vol. 116 (1), 103-111 [0011]
 - MATTOS R. *et al. Rev. Reprod.*, 2000, vol. 5 (1), 38-45 [0011]
 - CHUO-KU CHIBA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 288 (5), 1155-1161 [0012]

45

 - *Biochemica et Biophysica Acta*, 1995, vol. 1258/2, 215-223 [0015] [0210]
 - *Cancer Research*, vol. 58 (11), 2323-2327 [0015]

50

 - *Tetrahedron Letters*, 1989, vol. 30 (39), 5193-96 [0109]
 - *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43 (3), 369 [0110]
 - *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, 1295-98 [0110]

55

 - PHILIP J. KOCIENSKI. *Protecting Groups. Georg Thieme Verlag*, 1994 [0116]
 - THEODORA W. GREENE; PETER G. M. WUTS. *Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley-Interscience*, 1991 [0116]

60

 - *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Marck Publishing Company, 2000 [0124]
 - COOK, N.D. *Pharmaceutical Manufacturing International*, 1992, 49-53 [0190]

65

 - *Journal of Endocrinology*, 1998, vol. 157, 343-359 [0210]
 - *Science*, 1997, vol. 277, 681-687 [0210]

ES 2 324 535 T3

- **MCCRACKEN**. *Res.Reprod.*, 1984, vol. 16, 1-2 [0210]
- *Prostaglandins*, 1976, vol. 12 (6), 1053-9 [0210]
- 5 • *J. Reprod. Fertil.*, 1999, vol. 116 (1), 103-111 [0210]
- *Rev. Reprod.*, 2000, vol. 5 (1), 38-45 [0210]
- 10 • *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 288 (5), 1155-1161 [0210]
- *Tetrahedron Letters*, 1989, vol. 30 (39), 5193-96 [0210]
- *J.Med. Chem*, 2000, vol. 43 (3), 369 [0210]
- 15 • *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, 1295-98 [0210]
- *Cancer Research*, vol. 58 (11), 2323-2327 [0210]

20

25

30

35

40

45

50

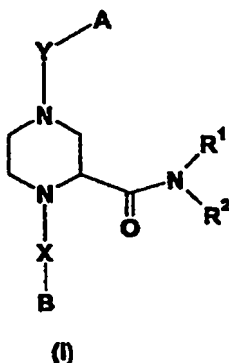
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



así como sus isómeros geométricos, sus formas activas ópticamente como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables y derivados de este farmacéuticamente activos, en donde

A y B son independientemente cada uno del otro seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo lineal o ramificado de 3-8 miembros, alquilo C₁-C₆-heterocicloalquilo (3-8 miembros) lineal o ramificado, aril, alquilo (C₁-C₆)-aril lineal o ramificado, alquenal C₂-C₆-aril, alquínal C₂-C₆-aril, heteroaril, grupo alquilo(C₁-C₆)-heteroaril lineal o ramificado, alquenal C₂-C₆-heteroaril, alquínal C₂-C₆-heteroaril, un acil, alcoxi C₁-C₆, en donde dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o heteroaril se puede fusionar con los grupos cicloalquilo, aril o heteroaril;

X se selecciona del grupo que consiste de -CO- o -SO₂-;

Y se selecciona en el grupo que consiste de -SO₂-, -CO-, -CO-NR³ en donde R³ es como se define a continuación;

R¹ y R² independientemente cada uno del otro se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxil, sulfonil, amino, alquilo C₁-C₆, alquenal C₂-C₆, alquínal C₂-C₆ en donde dichas cadenas alquilo, alquenal, alquínal se pueden interrumpir por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, aril, heteroaril, cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, en donde dichos grupos cicloalquilo heterocicloalquilo, aril o heteroaril se pueden fusionar con 1-2 otros grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o heteroaril, una fracción acil, alquilo C₁-C₆ aril, alquilo C₁-C₆ heteroaril, alquenal C₂-C₆ aril, alquenal C₂-C₆ heteroaril, alquínal C₂-C₆ aril, alquínal C₂-C₆ heteroaril, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, alquilo C₁-C₆ hetero-cicloalquilo, alquenal C₂-C₆ cicloalquilo, alquenal C₂-C₆ heterocicloalquilo, alquínal C₂-C₆ cicloalquilo, alquínal C₂-C₆ heterocicloalquilo, alcoxycarbonil, aminocarbonil, alquilo C₁-C₆ carboxi, alquilo C₁-C₆ acil, aril acil, heteroaril acil, (hetero)-cicloalquilo C₃-C₈ acil, alquilo C₁-C₆ aciloxi, alquilo C₁-C₆ alcoxi, alquilo C₁-C₆ alcoxycarbonil, alquilo C₁-C₆ aminocarbonil, alquilo C₁-C₆ acilamino, acilamino, alquilo C₁-C₆ ureido, alquilo C₁-C₆ carbamato, alquilo C₁-C₆ amino, alquilo C₁-C₆ amonio, alquilo C₁-C₆ sulfoniloxi, alquilo C₁-C₆ sulfonil, alquilo C₁-C₆ sulfínal, alquilo C₁-C₆ sulfanil, alquilo C₁-C₆ sulfonilamino o alquilo C₁-C₆ aminosulfonil y R¹ y R² pueden formar juntos un heterociclo de 3-8 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo seleccionado de O, N o S;

R³ se selecciona del grupo que consiste de un H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de dismenorrea, trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro y para detener el trabajo de parto antes del parto por cesárea.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es -SO₂.

3. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en donde A y B son independientemente cada uno del otro un aril o heteroaril.

4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde B es un fenil, tienil o quinolina.

5. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde X y Y son independientemente cada uno del otro -SO₂- o -CO- y A y B son independientemente cada uno del otro aril o heteroaril.

ES 2 324 535 T3

6. Uso de acuerdo con cualquiera de las precedentes reivindicaciones en donde dicho compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es cualquiera del grupo que consiste de:

5 Ácido 4-(2'-Metil-bifenil-4-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-il-metil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]

 Ácido (3R)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-[(2R)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida]trifluoroacetato

10 Ácido (3R)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-[(2S)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida]trifluoroacetato.

15 Ácido (3S)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-[(2S)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida]trifluoroacetato

 Ácido (3S)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-[(2R)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida]trifluoroacetato.

20 (2S)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-hidroxi-etil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

(2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-hidroxi-etil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida

25 (2S)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

(2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida clorhidrato

30 (2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

(2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida

35 (2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida

(2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

40 (2R)-1-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-prop-2-enil-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

(3R)-N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

45 (3S)-N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

(3R)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-4(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida

50 (3R)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida

(3S)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida

55 (3S)-4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina-1,3-dicarboxamida

60 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]3-[(2-dimetilaminoetil)-amida]

 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dimetilamino-etil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]

65 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-dicloro-fenil)-amida]3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]

ES 2 324 535 T3

Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-carboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]1-[(4-fenoxifenil)-amida]

5 Ácido 4-(Bifenil-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-dicloro-fenil)-amida]3-[(2-dietilaminoetil)-amida]

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico benzilamida

10 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]3-[(2-dietilaminoetil)-amida]

Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dietilamino-etil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]

15 Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(furan-2-ilmetil)-amida

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(tiofen-2-ilmetil)-amida

20 Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(piridin-4-ilmetil)-amida

Ácido 4-Difenilacetil-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(3-imidazol-1-il-propil)-amida

25 Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(piridin-2-ilmetil)-amida

(R)-N-1-bifenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida tri-fluoroacetato

30 (S)-N-1-bifenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida tri-fluoroacetato

Ácido 4-(ter-butoxicarbonil)-1-(bencenosulfonil)piperazina-2-carboxílico

35 Ácido 4-(ter-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

(2R)-4-(ter-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina 2-carboxílico clorhidrato

40 1-benzoil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida

1-benzoil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida

1-benzoil-N-benzil-4[(4-ter-butilfenil)sulfonil)piperazina 2-carboxamida

45 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

N-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-(fenoxiacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

1-benzoil-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

50 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida

1-benzoil-N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]piperazina-2-carboxamida

55 1-benzoil-N-(4-fluorobenzil)-4-(4-fenoxibenzoil)piperazina 2-carboxamida

1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)piperazina-2-carboxamida

1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida

60 1-benzoil-4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida

1-benzoil-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida

65 1-benzoil-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)piperazina-2-carboxamida

1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

- 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-2-carboxamida
4-acetil-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
5 4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-acetil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-benzoil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
10 N-benzil-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-acetil-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida
15 4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida
N-1-(2-cianofenil)-N-3-(1-naftilmetil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-1-bifenil-2-il-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
20 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
(1-[[4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazin-2-il]carbonil]piperidin-2-il)metanol
25 4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
30 1-benzoil-4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
N-1-,4-dibenzoil-N-3-(difenilmetil)piperazina-1,3-dicarboxamida
35 4-benzoil-N-3-(2,2-difeniletil)-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-1-benzoil-N-3-(difenilmetil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
40 N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-3-[1,1-bis(hidroximetil)propil]-N-1-(2-cianofenil)-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
45 N-1-[4-(benziloksi)fenil]-N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-butil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
50 4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
N-benzil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
55 4-(difenilacetil)-N-(2-tienilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
60 N-1-bifenil-2-il-N-3-(3-etoxipropil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-3-(2-furilmetil)-N-1-pentil-4-fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
65 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-1-[4-(benziloksi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-1,3-dicarboxamida

ES 2 324 535 T3

- N-1-bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[2-(dietilamino)etil-piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-1-bifenil-2-il-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 5 N-1-bifenil-2-il-N-3-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-3-(4-metoxifenil)-N-1-fenil-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-carboxamida
- 10 4-benzoil-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(difenilmetil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 15 N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2 carboxamida
- N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 20 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- 4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 25 4-acetil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-benzoil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 30 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina 2-carboxamida
- 35 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxami-
da
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 40 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- 45 4-benzoil-N-(2,2-difeniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,2-difeniletil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,2-difeniletil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 50 N-(2,2-difeniletil)4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(2,2-difeniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 55 N-alil-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 60 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(3-etoxipropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 65 N-(2-furilmetil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-benzil-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

- N-benzil-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- N-benzil-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 5 3-[[3-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazin-1-il]carbonil]-6-pentil-2H-pi-
ran-2-ona
- 4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 10 4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 15 N-1-bifenil-2-il-N-3-(4-fluorobenzil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 20 1-(3-clorobenzoil)-N-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-(3-clorobenzoil)-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N-1-(3-metoxifenil)-piperazina-1,3-dicarboxamida
- 25 4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2-fenilpropil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-(3-clorobenzoil)-N-1-(2-cianofenil)-N-3-(2-fenilpropil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 30 4-benzoil-1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piperazina-2-carboxamida
- 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)piperazina-2-carboxamida
- 35 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]piperazina-2-carboxamida
- 1-(3-clorobenzoil)-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida
- 40 1-(3-clorobenzoil)-4-(difenilacetil)-N-(2,2-difeniletil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- 1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-2-carboxamida
- 45 1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(5-[[4-clorobenzoil]amino]metil)-2-tienil)sulfonil]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piper-
razina-2-carboxamida
- N-bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-3-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]piperazina-1-carboxamida
- 50 N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-(2-morfolin-4-iletel)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-(2-morfolin-4-iletel)-N-1-(4-fenoxifenil)-piperazina-1,3-dicarboxamida
- 55 N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piperazina-1,3-dicarboxamida
- 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-N-1-(4-fenoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
- 1-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(4-fenoxibenzoil)-piperazina-2-carboxamida
- 60 N-alil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-alil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 65 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-hidroxietyl)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
- 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

- 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
N-(2-fenilpropil)-4-(fenilsulfonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
5 N-(2-fenilpropil)-1,4-bis(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
10 4-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
15 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-ciclopropil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
N-1-(2-cianofenil)-N-3-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
20 N-1-bifenil-2-il-N-3-(2-furilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-3-benzil-N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
25 N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)-N-3-(2-tienilmetil)piperazina-1,3-dicarboxamida
4-(difenilacetil)-N-(piridin-3-ilinil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2-(dimetilamino)etil]-piperazina-1,3-dicarboxamida.
30

7. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la fórmula (I) que se selecciona del grupo que consiste de:

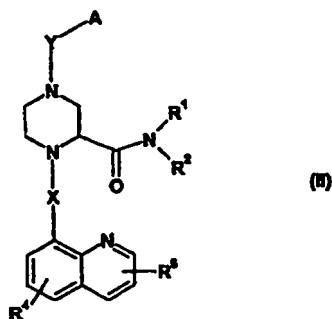
- 35 1-benzoil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-furilmetil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-N-benzil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]piperazina-2-carboxamida
40 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
N-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-(fenoxiacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
45 1-benzoil-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]piperazina-2-carboxamida
50 1-benzoil-N-(4-fluorobenzil)-4-(4-fenoxibenzoil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)piperazina-2-carboxamida
55 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(1-naftilmetil)piperazina-2-carboxamida
60 1-benzoil-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
65 1-benzoil-4-(difenilacetil)-N-(4-metoxifenil)piperazina-2-carboxamida
4-acetil-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

- 4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-acetil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
5 4-benzoil-N-benzil-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
N-benzil-4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-acetil-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida
10 4-(difenilacetil)-1-(fenilsulfonil)-N-(2-tienilmetil)piperazina-2-carboxamida
N-1-(2-cianofenil)-N-3-(1-naftilmetil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
15 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
(1-[[4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazin-2-il]carbonil]piperidin-2-il)metanol
4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
20 4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
1-benzoil-4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
25 1-benzoil-4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)piperazina-2-carboxamida
N-1-,4-dibenzoil-N-3-(difenilmetil)piperazina-1,3-dicarboxamida
4-benzoil-N-3-(2,2-difeniletil)-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
30 N-1-benzoil-N-3-(difenilmetil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
35 N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-3-[1,1-bis(hidroximetil)propil]-N-1-(2-cianofenil)-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
40 N-1-[4-(benziloxi)fenil]-N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(2-tienilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-butil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
45 4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
N-benzil-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-(difenilacetil)-N-(2-tienilmetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
50 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(difenilacetil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
55 N-3-(2-furilmetil)-N-1-pentil-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-1,3-dicarboxamida
60 N-3-(4-metoxifenil)-N-1-fenil-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
N-3-(2-hidroxi-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
65 3-[[3-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil]-6-pentil-2H-
piran-2-ona
1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

- 1-(3-clorobenzoil)-N-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxamida
 4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazina-1,3-dicarboxamida
 5 4-(3-clorobenzoil)-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N-1-(3-metoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 4-(3-clorobenzoil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-(2-fenilpropil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 4-(3-clorobenzoil)-N-1-(2-cianofenil)-N-3-(2-fenilpropil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 10 4-benzoil-1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida
 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)piperazina-2-carboxamida
 15 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)piperazina-2-carboxamida
 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]piperazina-2-carboxamida
 1-(3-clorobenzoil)-4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)piperazina-2-carboxamida
 20 1-(3-clorobenzoil)-4-(difenilacetil)-N-(2,2-difeniletal)piperazina-2-carboxamida
 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1-(2-tienilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 25 N-bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-3-{[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}piperazina-1-carboxamida
 N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-{bifenil-4-ilsulfonil}-N-3-(2-morfolin-4-iletal)piperazina-1,3-dicarboxamida
 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-(2-morfolin-4-iletal)-N-1-(4-fenoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 30 N-1-[4-(benziloxi)fenil]-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piperazina-1,3-dicarboxamida
 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-N-1-(4-fenoxifenil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 35 N-alil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 N-1-(2-cianofenil)-N-3-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-1-(3,4-diclorofenil)-N-3-[2-(dimetilamino)etil]piperazina-1,3-dicarboxamida
 40 N-1-bifenil-2-il-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 N-1-bifenil-2-il-N-3-(3-etoxipropil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida.
 45 8. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la fórmula (II)



65 así como sus isómeros geométricos, sus formas activas ópticamente como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables y derivados de este farmacéuticamente activos, en donde

A, X, Y, R¹, y R² son como se definen en la reivindicación 1;

ES 2 324 535 T3

5 R^4 y R^5 independientemente cada uno del otro se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquenoil C_2-C_6 , alquinoil C_2-C_6 , aril, heteroaril, cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo, alquilo C_1-C_6 aril, alquilo C_1-C_6 heteroaril, alquilo C_1-C_6 cicloalquilo, alquilo C_1-C_6 heterocicloalquilo, alquenoil C_2-C_6 -aril o -heteroaril, alquinoil C_2-C_6 aril o -heteroaril, carboxi, ciano, halógeno, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , nitro, acilamino, ureido, sulfonilamino, sulfanil o sulfonil.

10 9. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 8 en donde X es $-SO_2-$, Y es $-SO_2-$, $-CO-$ o $-CO-NR^3-$ en donde R^3 es un H o alquilo (C_1-C_6)- lineal o ramificado, A es un aril o heteroaril, R^1 es H o $-CH_3$, R^2 es un alquilo (C_1-C_6)- lineal o ramificado, alquenoil (C_2-C_6), aril, alquilo (C_1-C_6) aril, heteroaril, alquilo (C_1-C_6)-heteroaril, cicloalquilo alquilo (C_1-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, alquilo (C_1-C_6)-heterocicloalquilo de 3-8 miembros, R^1 y R^2 juntos pueden formar un heterociclo de 3-8 miembros, y R^4 y R^5 son ambos H.

15 10. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 en donde X es $-SO_2-$, Y es $-CO-$, $-CONH-$, $-SO_2-$, A es un ter-butoxi carbonil, fenoxifenil, dimetilamino-fenil, difenilmetil, fenil prop-2-enil, 6 pentil-2-ona piranil, R^1 es un H o $-CH_3$, R^2 es un hidroxietil, propen-2-enil, 3-hidroxil-1-fenil propil, 2-hidroxil-1-fenil etil, prop-2-enil, metoxil fenil, 2-hidroxil-2-fenil etil, 2,2 difeniletil, 1-etil pirrolidin-2-il, 1,3 benzodioxol 5-il-metil, 2-furilmetil, benzil, piridin-4-il-metil; 2-(hidroximetil)piperidin-1-il, 2-hidroxietil, 2-hidroxil-2-fenil etil o ciclopropil, R^1 y R^2 juntos pueden formar una piperidina, y R^4 y R^5 ambos son hidrógeno.

20 11. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 seleccionado del grupo que consiste de:

25 (2S)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil] N-(2-hidroxietil)-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

(2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-hidroxietil)-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida

(2S)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

30 (2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

(2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-3-hidroxil-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

35 (2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-3-hidroxil-1-fenilpropil]-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

40 (2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1R)-2-hidroxil-1-feniletil]-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

(2R)-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-[(1S)-2-hidroxil-1-feniletil]-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

45 4-(difenilacetil)-N-(2-furilmetil)-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida;

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolin-8-il-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(piridin-4-ilmetil)-amida

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-il-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico benzilamida

50 Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-il-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(tiofen-2-ilmetil)-amida

Ácido 4-Difenilacetil-1-(quinolina-8-il-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico(piridin-2-ilmetil)-amida

55 (R)-N-1-bifenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

(S)-N-1-bifenil-2-il-N-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

60 N-1-bifenil-2-il-N-3-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

N-1-bifenil-2-il-N-3-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

N-3-(4-metoxifenil)-N-1-fenil-4-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

65 N-3-(2-hidroxil-2-feniletil)-N-3-metil-N-1-(4-fenoxifenil)-4-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida

4-benzoil-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-il-sulfonil)piperazina-2-carboxamida

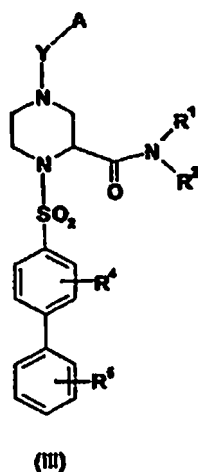
ES 2 324 535 T3

- N-(difenilmetil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(difenilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 5 N-(difenilmetil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(difenilmetil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 10 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(ciclohexilcarbonil)-N-(difenilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-acetil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 15 4-benzoil-N-(2,4-diclorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 20 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 25 N-(2,4-diclorobenzil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,4-diclorobenzil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 30 N-(2,4-diclorobenzil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-benzoil-N-(2,2-difeniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2;2-(difeniletil)-4-(piridin-2-ilcarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 35 N-(2,2-difeniletil)-4-(3-piperidin-1-ilpropanoil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2,2-difeniletil)-4-[(4-metoxifenil)acetil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 40 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-N-(2,2-difeniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-alil-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 45 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-(difenilacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 50 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(3-etoxipropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-(2-furilmetil)-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 55 N-benzil-4-(fenoxiacetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- N-benzil-4-[(2-oxo-6-pentil-2H-piran-3-il)carbonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 60 N-benzil-4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 3-[[3-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil]-6-pentil-2H-piran-2-ona
- 65 4-(difenilacetil)-N-[4-(hidroximetil)fenil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
- 4-(difenilacetil)-N-(4-fluorobenzil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida

ES 2 324 535 T3

4-(difenilacetil)-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 4-[(4-metoxifenil)acetil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 5 N-1-bifenil-2-il-N-3-(4-fluorobenzil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 1-(3-clorobenzoil)-N-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 1-(3-clorobenzoil)-N-(2-fenilpropil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 10 N-alil-4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 N-alil-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 15 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(2-furilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-(piridin-4-ilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 20 N-(2-fenilpropil)-4-(fenilsulfonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 N-(2-fenilpropil)-1,4-bis(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 25 4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 4-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 4-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 30 4-[(4-nitrofenil)sulfonil]-N-(2-fenilpropil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 35 4-[(4-ter-butilfenil)sulfonil]-N-ciclopropil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida
 N-1-(2-cianofenil)-N-3-(difenilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 N-1-bifenil-2-il-N-3-(2-furilmetil)-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 40 N-3-benzil-N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1,3-dicarboxamida.
 N-1-bifenil-2-il-4-(quinolin-8-ilsulfonil)-N-3-(2-tienilmetil)piperazina-1,3-dicarboxamida
 45 4-(difenilacetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida.

12. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la fórmula (III)



ES 2 324 535 T3

así como sus isómeros geométricos, sus formas activas ópticamente como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables y derivados farmacéuticamente activos de este, en donde A, Y, R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente.

- 5 13. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 12 en donde A es un fenil o tienil, Y es -SO₂- o -CONR³, en donde R³ es un H o alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, R¹ es un H o un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, R² es alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alquilo (C₁-C₆)-heterociclo o -heteroaril y R¹ y R² pueden formar un heterociclo de 3-8 miembros, R⁴ y R⁵ ambos son hidrógeno.
- 10 14. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 en donde A es un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado fenil, bifenil, benzoilamino -(alquilo (C₁-C₆))-tien-2-il, Y es -CONH- o -SO₂-, R² es un alquilo (C₁-C₆)-pirrolidina, R¹ es un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado y R¹ y R² pueden formar un heterociclo de 3-8 miembros, R⁴ y R⁵ ambos son hidrógeno.
- 15 15. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 14 en donde A es el bifenil, 4-cloro-benzoilaminometil-tien-2-il, *ter*-butil fenil, Y es -CONH- o -SO₂-, R¹ es un H, R² es metil-N-etil-pirrolidina, metil-tienil o etildietilamina, R¹ y R² pueden formar una piperidina, R⁴ y R⁵ ambos son hidrógeno.
- 20 16. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 seleccionado del grupo que consiste de:
- Ácido 4-(2'-Metil-bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]
- 25 Ácido (3R)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-{(2R)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida}
- Ácido (3R)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-{(2S)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida}
- 30 Ácido (3S)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-{(2S)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida}
- 35 Ácido (3S)-4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxifenil)-amida]-3-{(2R)[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-amida}
- Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]3-[(2-dimetilaminoetil)-amida]
- 40 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dimetilamino-etil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]
- 45 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-dicloro-fenil)-amida]3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida]
- Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amida] 1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]
- 50 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(3,4-dicloro-fenil)-amida] 3-[(2-dietilaminoetil)-amida]
- 55 Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-benziloxi-fenil)-amida]3-[(2-dietilaminoetil)-amida]
- Ácido 4-(Bifenil-4-sulfonil)-piperazina-1,3-dicarboxílico 3-[(2-dietilamino-etil)-amida]1-[(4-fenoxi-fenil)-amida]
- 60 N-1,1'-bifenil-2-il-4-(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)-3-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]piperazina-1-carboxamida
- N-1-bifenil-2-il-4-(bifenil-4-ilsulfonil)-N-3-[2-(dietilamino)etil]-piperazina-1,3-dicarboxamida
- 65 1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-2-carboxamida

1-(bifenil-4-ilsulfonil)-4-[(5-[[4-(clorobenzoil)amino]metil]-2-tienil)sulfonil]-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piperazina-2-carboxamida

1-(bifenil-ilsulfonil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-fenoxibenzoil)-piperazina-2-carboxamida.

5

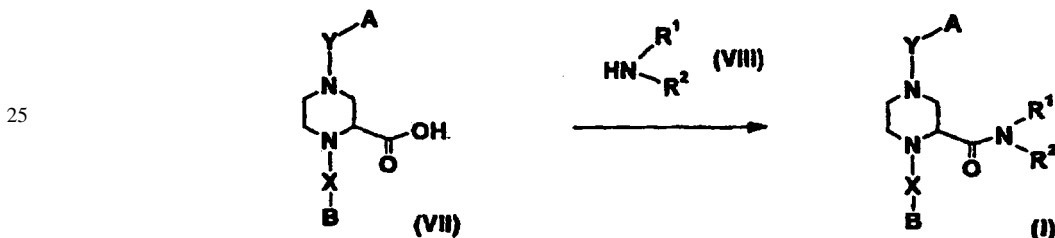
17. Un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 para utilizar como un medicamento.

10 18. Uso de un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de la dismenorrea, trabajo de parto prematuro, nacimiento prematuro y para detener el trabajo de parto antes del parto por cesárea.

15 19. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente de este.

20 20. Un método para preparar un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 que comprende la etapa de reacción de un ácido carboxílico de la piperazina de fórmula (VII) con una amina (VIII):

20

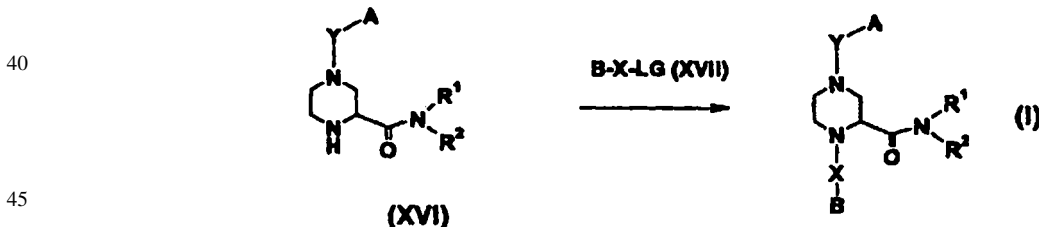


30

en donde A, B, X, Y, R¹, y R² son como se definen en las reivindicaciones 8 o 12.

35 21. Un método para preparar un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 que comprende la etapa de reacción de una piperazina amida de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (XVII):

35



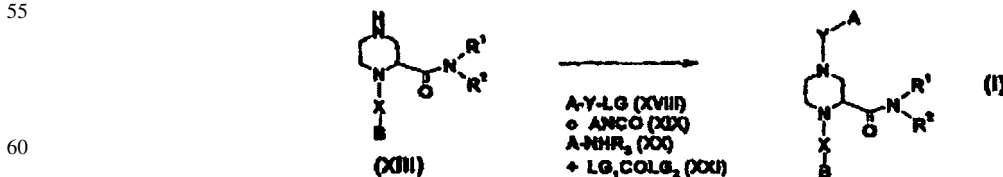
45

en donde A, B, X, Y, R¹ y R² son como se definen en las reivindicaciones 8 o 12 y LG es cualquier grupo saliente apropiado.

50

50 22. Un método para preparar un derivado de la piperazina-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 que comprende la etapa de reacción de una piperazina amida de fórmula (XIII) con cualquiera de los compuestos de fórmula (XVIII) o (XIX), o (XX) en conjunción con (XXI)

55



60

en donde A, B, X, Y, R¹, y R² son como se definen en la reivindicación 1 y LG₁ y LG₂ es cualquier grupo saliente apropiado.

65

ES 2 324 535 T3

23. Los compuestos intermedios de fórmulas (VII), (XVI) y (XIII) seleccionados del grupo que consiste de:

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

5 (2R)-4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(quinolin-8-ilsulfonil)-piperazina-2-carboxílico clorhidrato

Ácido 4-(*ter*-butoxicarbonil)-1-(bifenil-4-sulfonil)piperazina-2-carboxílico

10 Ácido (2S)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

Ácido (2R)-4-[(4-*ter*-butilfenil)sulfonil]-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxílico

15 *Ter*-butil (3R)-3-[(prop-2-enilamino)carbonil]-4-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-1-carboxilato

(2R)-N-prop-2-enil-1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperazina-2-carboxamida clorhidrato.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65