

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 047**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2003 E 03798936 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 1542993**

54 Título: **Derivados de piperazina y procedimiento de uso**

30 Prioridad:

20.09.2002 US 412308 P

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

25.03.2013

73 Titular/es:

**MERCK SERONO SA (100.0%)
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:

**MAGAR, SHARAD;
GOUTOPOULOS, ANDREAS;
LIAO, YIHUA;
SCHWARZ, MATTHIAS y
THOMAS, RUSSELL, J.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 047 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 piperazina y procedimiento de uso

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de piperazina-2-carboxamida, y procedimientos de tratamiento y composiciones farmacéuticas que utilizan o comprenden uno o más de estos compuestos. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento contra la esterilidad en mamíferos.

2. Antecedentes

- 10 La hormona luteinizante (HL) y la hormona folículoestimulante (HFE) se producen por la glándula pituitaria anterior y están implicadas en los procesos reproductores de los mamíferos. La familia de glucoproteínas de las hormonas pituitarias tales como HFE, HL y la hormona estimulante tiroidea (HET) son proteínas heterodiméricas relativamente grandes que contienen restos de carbohidratos. Tienen una subunidad α común y unidades β distintas (1-4) que proporcionan reconocimiento del receptor y especificidad.

- 15 La HL se libera de la glándula pituitaria anterior bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina y progesterinas. En las hembras, la HL estimula la ovulación y es la principal hormona implicada en la regulación de la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo. En los machos, la HL estimula que las células de Leydig secreten andrógenos, en particular testosterona.

- 20 La HFE se libera de la pituitaria anterior bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina, y estrógenos y de la placenta durante el embarazo. La HFE actúa sobre los ovarios estimulando la maduración de folículos y regula la secreción de estrógenos. En el macho, la HFE es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli para apoyar la gametogénesis.

- 25 Los receptores de HL y HFE pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, que son proteínas transmembrana complejas caracterizadas por siete hélices hidrófobas. Los receptores de HL y HFE también comparten una homología de secuencia parecida (aproximadamente de un 40%). Los dominios extracelulares de los receptores se unen a sus respectivas hormonas con alta afinidad y especificidad. Las porciones intracelulares de los receptores de HFE y HL se coplan a una proteína Gs. La activación de los receptores tras la interacción hormonal con el dominio extracelular da como resultado una cascada de acontecimientos que da lugar a efectos biológicos específicos.

- 30 Las hormonas HL y HFE se han usado para el tratamiento contra trastornos de esterilidad femenina y de espermatogénesis. Véanse, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. 5.767.067; 5.639.639; y 5.017.557.

Sin embargo, estos tratamientos tienen deficiencias notables. Por ejemplo, el tratamiento actual con HFE está limitado por la ausencia de biodisponibilidad oral, altos costes y la necesidad de una estrecha supervisión del personal médico en todo el protocolo de administración.

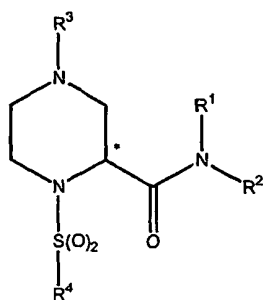
- 35 También se han divulgado determinados agonistas de la HFE no peptídicos. Véanse, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. 6.235.755; 6.423.723; el documento WO 00/08015; y el documento WO 02/09706.

Por tanto, sería deseable tener nuevos agentes y procedimientos para tratar la esterilidad en mamíferos.

Sumario de la invención

- 40 Ahora se ha descubierto que los compuestos de piperazina-2-carboxamida son agonistas potentes del receptor de la hormona folículoestimulante (HFE). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento contra la esterilidad en mamíferos. Las realizaciones de la presente invención se establecen en las reivindicaciones independientes adjuntas. Las subrealizaciones de la presente invención se establecen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Más específicamente, en un aspecto preferido de la divulgación, los compuestos de piperazina-2-carboxamida preferidos de la divulgación incluyen los de la siguiente fórmula I:



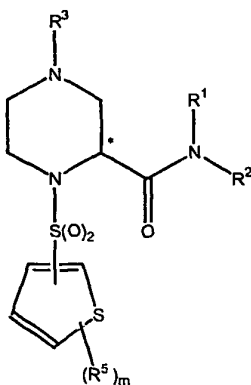
I

en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que comprende o constituido por hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alqueno-C₂-C₁₂, alquino-C₂-C₁₂, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alqueno, alquino interrumpidas con un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, un resto acilo, alquil-C₁-C₁₂-arilo, alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo, alquénil-C₂-C₁₂-arilo, alquénil-C₂-C₁₂-heteroarilo, alquínil-C₂-C₁₂-arilo, alquínil-C₂-C₁₂-heteroarilo, alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo, alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo, alquénil-C₂-C₁₂-cicloalquilo, alquénil-C₂-C₁₂-heterocicloalquilo, alquínil-C₂-C₁₂-cicloalquilo, alquínil-C₂-C₁₂-heterocicloalquilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-carboxi, alquil-C₁-C₁₂-acilo, aril-acilo, heteroaril-acilo, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo, alquil-C₁-C₁₂-aciloxi, alquil-C₁-C₁₂-alcoxi, alquil-C₁-C₁₂-alcocarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-acilamino, acilamino, alquil-C₁-C₁₂-ureido, alquil-C₁-C₁₂-carbamato, alquil-C₁-C₁₂-amino, alquil-C₁-C₁₂-amonio, alquil-C₁-C₁₂-sulfonilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfinilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfanilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfonilamino, o alquil-C₁-C₁₂-aminosulfonilo, y preferentemente siendo al menos uno o R¹ y R² distintos de hidrógeno;

R³ es alquilo-C₁-C₁₆, alqueno-C₂-C₁₆, alquino-C₂-C₁₆, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alqueno, alquino interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, un resto acilo, alquil-C₁-C₁₆-arilo, alquil-C₁-C₁₆-heteroarilo, alquénil-C₂-C₁₆-arilo, alquénil-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquínil-C₂-C₁₆-arilo, alquínil-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquil-C₁-C₁₆-cicloalquilo, alquil-C₁-C₁₆-heterocicloalquilo, alquénil-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alquénil-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alquínil-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alquínil-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-carboxi, alquil-C₁-C₁₆-acilo, aril-acilo, heteroaril-acilo, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo, alquil-C₁-C₁₆-aciloxi, alquil-C₁-C₁₆-alcoxi, alquil-C₁-C₁₆-alcocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-acilamino, acilamino, alquil-C₁-C₁₆-ureido, alquil-C₁-C₁₆-carbamato, alquil-C₁-C₁₆-amino, alquil-C₁-C₁₆-amonio, alquil-C₁-C₁₆-sulfonilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfinilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfanilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfonilamino, o alquil-C₁-C₁₆-aminosulfonilo;

R⁴ es alquilo-C₁-C₁₂, alqueno-C₂-C₁₂, alquino-C₂-C₁₂, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alqueno, alquino interrumpidas con un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo saturado o insaturado, en la que dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales o grupo amino; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En general, los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que el sustituyente R⁴ de fórmula I es heteroarilo, en particular, un sustituyente de anillo de azufre, especialmente tal como compuestos de la siguiente fórmula II:

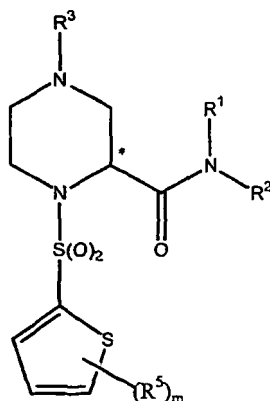


II

en la que R¹, R² y R³ son iguales a como se definen anteriormente en la fórmula I; cada R⁵ es independientemente halógeno, hidroxilo o igual a como se define para R¹;

m es un número entero de desde 0 (cuando las posiciones de anillo de tienilo disponibles están sustituidas con hidrógeno) hasta 4, y preferentemente m es 0, 1, 2 o 3, más preferentemente 0, 1 o 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Típicamente se prefieren los compuestos de fórmula II que tienen un resto 2-tienilo, es decir, compuestos de la siguiente fórmula III:



III

en la que R¹, R², R³, R⁵ y m son iguales a como se definen para la fórmula II anterior; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Como se menciona anteriormente, en cada una de las fórmulas I a III, preferentemente al menos uno de R¹ y R² es distinto de hidrógeno, y más preferentemente, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes R¹ y R² distintos de hidrógeno preferidos incluyen grupos arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, tales como fenilo, naftilo, piridilo opcionalmente sustituidos, y sistemas de anillo de arilo y heteroarilo condensados, tales como benzoimidazol, benzoimidazol sustituido con piridilo, carbazol y similares. Los sustituyentes R¹ y R² distintos de hidrógeno especialmente preferidos incluyen aquellos que comprenden un resto carbazolilo opcionalmente sustituido, un tetrahydro-beta-carbolinilo opcionalmente sustituido o un bencimidazolilo opcionalmente sustituido, tal como un 1-bencimidazolilo que puede estar N-sustituido con alquilo-C₁-C₈, 2,3,4,9-tetrahydro-beta-carbolin-6-il-1-ona y 9-etil-9H-carbazol-3-ilo o similares.

15 En las fórmulas I a III, los grupos R³ preferidos contienen 4 o más átomos, en particular, en una cadena secuencial, aún más preferentemente 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos en una cadena extendida tal como una cadena de alquilo o resto éster, amida u otro. Los grupos alquilo, incluidos los grupos n-alquilo, que contienen 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono son sustituyentes R³ particularmente preferidos.

20 Una realización preferida de la invención es un derivado de piperazina de acuerdo con la fórmula I, en la que R¹ es H; R² se selecciona de arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; R³ se selecciona de alquilo-C₁-C₁₆ opcionalmente sustituido, alquenilo-C₂-C₁₆ opcionalmente sustituido, alquinilo-C₂-C₁₆ opcionalmente sustituido, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo interrumpidas con un heteroátomo seleccionado de N y O, arilo monocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros saturado
 25 opcionalmente sustituido o insaturado opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido, un resto acilo, alquil-C₁-C₆-arilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-heteroarilo opcionalmente sustituido, alquenil-C₂-C₁₆-arilo opcionalmente sustituido, alquenil-C₂-C₁₆-heteroarilo opcionalmente sustituido, alquinil-C₂-C₁₆-arilo opcionalmente sustituido, alquinil-C₂-C₁₆-heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenil-C₂-C₁₆-cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenil-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquinil-C₂-C₁₆-cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquinil-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcocarbonilo
 30 opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-carboxi opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-acilo opcionalmente sustituido, aril-acilo opcionalmente sustituido, heteroaril-acilo opcionalmente sustituido, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-aciloxi opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-alcoxi opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-alcocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-acilamino opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-sulfinilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-sulfanilo opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-ureido opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-carbamato opcionalmente sustituido, alquil-C₁-C₁₆-amino
 35 opcionalmente sustituido y alquil-C₁-C₁₆-amonio opcionalmente sustituido; R⁴ se selecciona de alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo interrumpidas con un heteroátomo seleccionado de N,

O y S, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo saturado o insaturado, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, y grupo amino opcionalmente sustituido.

5 Una realización particularmente preferida es un derivado de piperazina de acuerdo con las fórmulas I a III en las que R^1 es H y R^2 se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, pudiendo ser arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido opcionalmente policíclicos e incluir fenilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo opcionalmente sustituido, carbazolilo opcionalmente sustituido y tetrahydrocarbolinilo opcionalmente sustituido.

10 Otra realización preferida es un derivado de piperazina de acuerdo con las fórmulas I a III, en las que R^1 es H y R^2 se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, siendo arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido bicíclicos o tricíclicos e incluyen bencimidazolilo opcionalmente sustituido, carbazolilo opcionalmente sustituido y tetrahydrocarbolinilo opcionalmente sustituido.

15 Una realización particularmente preferida es un derivado de piperazina de acuerdo con las fórmulas I a III, en las que R^1 es H y R^3 se selecciona de alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, incluidos pentilo, hexilo, heptilo y octilo; alquilo- C_1-C_8 -aciloxi opcionalmente sustituido, incluidos éster etílico de ácido acético; alquilo- C_1-C_8 -sulfanilo opcionalmente sustituido, incluidos metilsulfanilpropilo; alquilo- C_1-C_8 -heteroarilo opcionalmente sustituido, incluidos imidazolilpropilo y etilfuranilmetilo; aminocarbonilo opcionalmente sustituido, incluidos etoxietilformamida, éster etílico del ácido formilaminoacético e imidazolilpropilamida; alquilo- C_1-C_8 -aminocarbonilo opcionalmente sustituido, incluidos etilamida y pentilamida y carbonilo opcionalmente sustituido, incluido pentanoílo.

20 Otra realización preferida es un derivado de piperazina de acuerdo con las fórmulas I a III, en las que R^1 es H y R^3 se selecciona de alquilo- C_1-C_8 opcionalmente sustituido, incluidos pentilo, hexilo, heptilo y octilo y alquilo- C_1-C_8 -aminocarbonilo opcionalmente sustituido, incluidos etilamida y pentilamida.

25 Una realización particularmente preferida es un derivado de piperazina de acuerdo con la fórmula I en la que R^1 es H y R^4 se selecciona de alquilo- C_1-C_6 opcionalmente sustituido, pudiendo estar dicha cadena de alquilo interrumpida por un átomo de nitrógeno, incluido butano; grupo amino opcionalmente sustituido, incluida dimetilamina; arilo opcionalmente sustituido, incluido fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo fluorofenilo; heteroarilo opcionalmente sustituido, incluidos tienil y metilimidazol.

30 Otra realización preferida es un derivado de piperazina de acuerdo con la fórmula I en la que R^1 es H y R^4 se selecciona de arilo opcionalmente sustituido, incluido fenilo opcionalmente sustituido tal como fluorofenilo; heteroarilo opcionalmente sustituido, incluidos tiofeno y metilimidazole.

35 En general, los sustituyentes R^4 preferidos de fórmula I son grupos alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como alquilo- C_{1-12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo que tiene uno o más sustituyentes de anillo de halógeno, nitro, alquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_{1-6} , y similares, y heteroarilo opcionalmente sustituido, en particular tiofeno y furano.

40 La divulgación también incluye compuestos y el uso de compuestos ópticamente activos de las fórmulas I a III anteriores, en particular compuestos de las fórmulas I a III anteriores en las que está presente un único estereoisómero de un compuesto quiral en un exceso enantiomérico, por ejemplo en las que está presente un único estereoisómero en una cantidad de al menos 70 en porcentaje molar en relación con otro/otros estereoisómero(s), más preferentemente en las que está presente un estereoisómero en una cantidad de al menos aproximadamente 80, 85, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 en porcentaje molar en relación con otro(s) estereoisómero(s). Se prefiere particularmente cuando está presente un estereoisómero del carbono quiral representado (es decir, el carbono del anillo de piperazina quiral indicado en cada una de las fórmulas I, II y III) en un exceso enantiomérico, tal como las 45 cantidades especificadas anteriormente en relación con otro(s) estereoisómero(s).

50 Los compuestos de piperazina-carboxamida de la invención son útiles para el tratamiento contra la esterilidad en mamíferos machos y hembras, en particular, seres humanos. En general, los procedimientos terapéuticos de la divulgación comprenden administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de piperazina-2-carboxamida como se divulga en el presente documento a un mamífero que lo necesita, tal como un mamífero que se sospecha que padece esterilidad, en particular un ser humano que se sospecha que padece esterilidad. Los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento contra afecciones de esterilidad tratadas actualmente con HFE y/o HL, incluidos trastornos de esterilidad femenina y de espermatogénesis masculina.

Adicionalmente, en contraste con los actuales productos terapéuticos de proteínas, tales como HFE, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral y sin una supervisión exhaustiva del especialista médico.

55 Los compuestos preferidos de la invención presentan una actividad agonista buena en ensayos de hormona foliculoestimulante (HFE) estándar, tales como el ensayo del ejemplo 2 que sigue.

También se ha descubierto que los compuestos de piperazina-2-carboxamida de la invención presentan una actividad de inhibición buena contra fosfodiesterasa PDE4, transportadores de adenosina y receptores prostanoideos. En consecuencia, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con fosfodiesterasa PDE4, transportadores de adenosina, receptores prostanoideos, procedimientos que, en general, comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de piperazina-2-carboxamida a un paciente (por ejemplo, mamífero, tal como ser humano u otro primate) que necesita dicho tratamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona un uso de un compuesto de piperazina-carboxamida como se divulga en el presente documento, en particular un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I a III para el tratamiento o la prevención (incluido el tratamiento profiláctico) de una enfermedad o afección como se divulga en el presente documento, incluido el tratamiento contra la esterilidad en mamíferos machos o hembras, en particular seres humanos, tales como trastornos de esterilidad femenina y de espermatogénesis masculina, así como el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con fosfodiesterasa PDE4, transportadores de adenosina y receptores prostanoideos.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de piperazina-carboxamida como se divulga en el presente documento, en particular un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I a III, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención (incluido el tratamiento profiláctico) de una enfermedad o afección como se divulga en el presente documento, incluido el tratamiento contra la esterilidad en mamíferos machos y hembras, en particular seres humanos, tales como trastornos de esterilidad femenina y de espermatogénesis masculina, así como el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con fosfodiesterasa PDE4, transportadores de adenosina y receptores prostanoideos.

Los procedimientos preferidos de la divulgación incluyen identificar y/o seleccionar un sujeto (por ejemplo, mamífero, en particular ser humano) que sea susceptible de o que padezca una afección divulgada en el presente documento, y a continuación administrar al sujeto identificado y seleccionado uno o más compuestos de piperazina-carboxamida de la invención, en particular un sujeto que se identifica y selecciona como susceptible de o que padece esterilidad, tal como trastornos de esterilidad femenina y de espermatogénesis masculina en seres humanos, así como sujetos susceptibles de o que padecen una enfermedad o trastorno asociado con fosfodiesterasa PDE4, transportadores de adenosina y receptores prostanoideos.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de piperazina-2-carboxamida de la invención y un vehículo adecuado para las composiciones. Otros aspectos de la invención se divulgan más adelante.

Descripción detallada de la invención

Ahora se ha descubierto que los compuestos de piperazina-carboxamida sustituidos, incluidos compuestos de las fórmulas I, II y III anteriores, son útiles para el tratamiento contra la esterilidad en mamíferos, incluidos hombres y mujeres.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos de acuerdo con la invención y que están destinados a aplicarse uniformemente en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que otra definición establecida expresamente proporcione una definición más amplia.

"Alquilo-C₁-C₁₂" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares. Por analogía, "alquilo-C₁-C₁₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, "alquilo-C₁-C₈" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y "alquilo-C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

"Ariolo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o "anillo monocíclico" (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos condensados o "anillo policíclico", incluidos, por ejemplo, anillo "bicíclico" (por ejemplo, naftilo), anillo "trícíclico" (por ejemplo, 9-carbazolilo) u otros múltiples anillos enlazados (por ejemplo, bifenilo). Los ariolos preferidos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, acenaftilo, fenantreno y similares. La expresión "ariolo condensado" quiere decir un ariolo que está condensado con otro(s) grupo(s) cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariolo o heteroariolo, preferentemente 1 o 2.

"Alquil-C₁-C₁₂-ariolo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente ariolo, incluidos bencilo, fenetilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-ariolo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente ariolo y "alquil-C₁-C₈-ariolo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₈ que tienen un sustituyente ariolo.

"Heteroariolo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático de anillo condensado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, benzoxazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizino, quinazolino, ftalazino,

quinoxalino, cinolino, nafiridino, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolino, isoquinolino, tetrazolo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolino, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolino, purino, pteridino, carbazolo, xantino o benzoquinolino opcionalmente sustituido.

5 "Alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluidos 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente heteroarilo y "alquil-C₁-C₈-heteroarilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₈ que tienen un sustituyente heteroarilo.

10 "Alqueno-C₂-C₁₂" se refiere a grupos alqueno que tienen preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alqueno. Por analogía, "alqueno-C₂-C₁₆" se refiere a grupos alqueno que tienen preferentemente de 2 a 16 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación de alqueno. Los grupos alqueno preferentes incluyen eteno (-CH=CH₂), n-2-propeno (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

"Alqueno-C₂-C₁₂-arilo" se refiere a grupos alqueno-C₂-C₁₂ que tienen un sustituyente arilo, incluidos 2-fenilvinilo y similares. Por analogía, "alqueno-C₂-C₁₆-arilo" se refiere a grupos alqueno-C₂-C₁₆ que tienen un sustituyente arilo.

15 "Alqueno-C₂-C₁₂-heteroarilo" se refiere a grupos alqueno-C₂-C₁₂ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluido 2-(3-piridinil)vinil y similares. Por analogía, "alqueno-C₂-C₁₆-heteroarilo" se refiere a grupos alqueno-C₂-C₁₆ que tienen un sustituyente heteroarilo.

20 "Alquino-C₂-C₁₂" se refiere a grupos alquino que tienen preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación de alquino. Por analogía, "alquino-C₂-C₁₆" se refiere a grupos alquino que tienen preferentemente de 2 a 16 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación de alquino. Los grupos alquino preferidos incluyen etino (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

"Alquino-C₂-C₁₂-arilo" se refiere a grupos alquino-C₂-C₁₂ que tienen un sustituyente arilo, incluido feniletino y similares. Por analogía, "alquino-C₂-C₁₆-arilo" se refiere a grupos alquino-C₂-C₁₆ que tienen un sustituyente arilo.

25 "Alquino-C₂-C₁₂-heteroarilo" se refiere a grupos alquino-C₂-C₁₂ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluido 2-tieniletino y similares. Por analogía, "alquino-C₂-C₁₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquino-C₂-C₁₆ que tienen un sustituyente heteroarilo.

"Cicloalquilo-C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Los cicloalquilos preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

30 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo-C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos elegidos del grupo constituido por O, S, NR, R definidos como hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi y similares. Los heterocicloalquilo preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.

35 "Alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente cicloalquilo, incluidos ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo.

"Alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluidos 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-heterocicloalquilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo.

40 "Carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

"Alquil-C₁-C₁₂-carboxi" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente carboxi, incluido 2-carboxietilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-carboxi" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente carboxi.

"Acilo" se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye "alquilo-C₁-C₁₂", "alquilo-C₁-C₈", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo".

45 "Alquil-C₁-C₁₂-acilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente acilo, incluidos 2-acetiletilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-acilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente acilo.

"Aril-acilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluido 2-acetilfenilo y similares.

"Heteroaril-acilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente acilo, incluido 2-acetilpiridilo y similares.

50 "(Hetero)cicloalquilo-C₃-C₈-acilo" se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tienen un sustituyente acilo.

"Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

- 5 "Alquil-C₁-C₁₂-aciloxi" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente aciloxi, incluido 2-(acetiloxi)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-aciloxi" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente aciloxi.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo-C₁-C₁₂", "alquilo-C₁-C₈", "alquilo-C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo". Los grupos alcoxi preferidos incluyen a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

- 10 "Alquil-C₁-C₁₂-alcoxi" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente alcoxi, incluido 2-etoxietilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-alcoxi" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente alcoxi y "alquilo-C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi.

"Alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye H, "alquilo-C₁-C₁₂" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo".

- 15 "Alquil-C₁-C₁₂-alcoxycarbonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, incluido 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-alcoxycarbonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo-C₁-C₁₂ o alquilo-C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo".

- 20 "Alquil-C₁-C₁₂-aminocarbonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluido 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-aminocarbonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo y "alquil-C₁-C₈-aminocarbonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₈ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluido 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

- 25 "Acilamino" se refiere al grupo NRC(O)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

- 30 "Alquil-C₁-C₁₂-acilamino" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente acilamino, incluido 2-(propionilamino)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-acilamino" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente acilamino.

- 35 "Ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo", y en el que R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

"Alquil-C₁-C₁₂-ureido" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente ureido, incluido 2-(N'-metilureido)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-ureido" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente ureido.

- 40 "Carbamato" se refiere al grupo NRC(O)OR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

- 45 "Amino" se refiere al grupo -NRR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno o "alquilo-C₁-C₁₂" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", o "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

- 50 "Alquil-C₁-C₁₂-amino" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente amino, incluido 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-amino" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente amino y "alquil-C₁-C₈-amino" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₈ que tienen un sustituyente amino.

"Amonio" se refiere a un grupo N⁺RR'R" cargado positivamente, en el que cada R, R', R" es independientemente "alquilo-C₁-C₁₂" o "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", o "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo

heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

"Alquil-C₁-C₁₂-amonio" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente amonio, incluido 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-amonio" se refiere a grupos C₁-C₁₆ que tiene un sustituyente amonio.

5 "Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

10 "Sulfonilo" se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona de H, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquilo-C₁-C₁₂" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

"Alquil-C₁-C₁₂-sulfonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluido 2-(metilsulfonilo)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-sulfonilo" se refiere a grupos alquil-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente sulfonilo.

15 "Sulfonilo" se refiere a un grupo "-SO₂-R" en el que R se selecciona de H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo-C₁-C₁₂", "alquilo-C₁-C₁₂" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, "alquenilo-C₂-C₆", "alquinil-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

20 "Alquil-C₁-C₁₂-sulfonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluido 2-(metilsulfonil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-sulfonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente sulfonilo.

25 "Sulfonilo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se selecciona de H, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquilo-C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

"Alquil-C₁-C₁₂-sulfonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluido 2-(metilsulfonil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-sulfonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente sulfonilo.

30 "Sulfanilo" se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquilo-C₁-C₁₂" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₆-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo". Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y similares.

35 "Alquil-C₁-C₁₂-sulfanilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluido 2-(etilsulfanil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-sulfanilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente sulfanilo.

40 "Sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

"Alquil-C₁-C₁₂-sulfonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluido 2-(etilsulfonil)etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-sulfonilamino" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino.

45 "Aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo-C₁-C₁₂", "alquenilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo-C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo" o "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₁₂-arilo", "alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₁₂-arilo", "alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo".

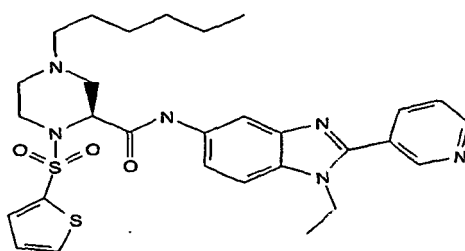
50 "Alquil-C₁-C₁₂-aminosulfonilo" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₂ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluido 2-(ciclohexilaminosulfonil) etilo y similares. Por analogía, "alquil-C₁-C₁₆-aminosulfonil" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₁₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo.

"Sustituido o insustituido" u "opcionalmente sustituido": A menos que esté limitado de otro modo por la definición del sustituyente individual, los grupos establecidos anteriormente, como los grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo",

"arilo" y "heteroarilo" etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por "alquilo-C₁-C₁₂-", "alqueniilo-C₂-C₁₂", "alquinilo-C₂-C₁₂", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-arilo", "alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo", "alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo", "amino", "amonio", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "ureido", "arilo", "carbamato", "heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "carboxi", trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, y similares. De forma alternativa, dicha sustitución también podría comprender situaciones en las que los sustituyentes vecinos han sufrido un cierre de anillo, particularmente cuando están implicados sustituyentes funcionales vecinos, formando así, por ejemplo, lactamas, lactona, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados por el cierre de anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector.

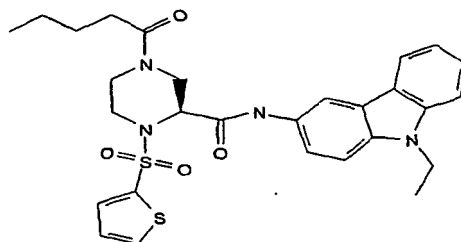
- 5
- 10

(1-etil-2-piridinil-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico

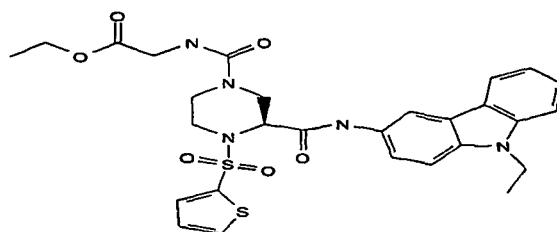


15

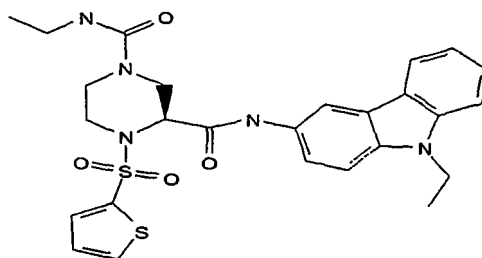
(9-etil-9H-carbazol-3-il) amida del ácido 4-pentanoil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



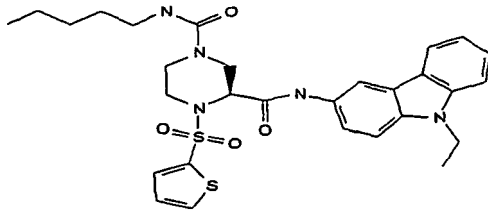
éster etílico del ácido {[3-(9-etil-9H-carbazol-3-ilcarbamoyl)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonil]-amino}acético



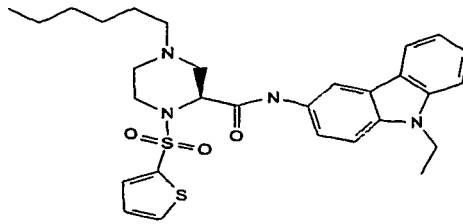
- 20
- 1-etilamida 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico



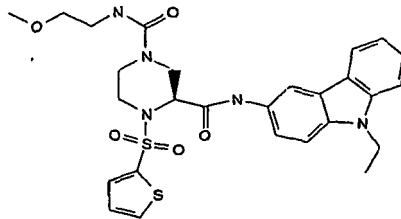
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida]-1-pentilamida del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico



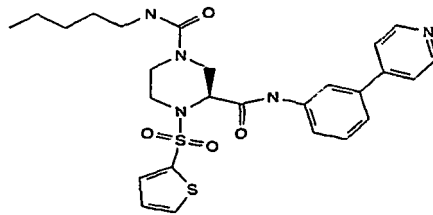
(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



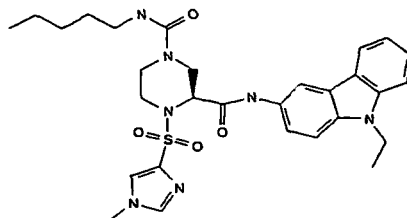
5 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida] 1-[(2-metoxi-etil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico



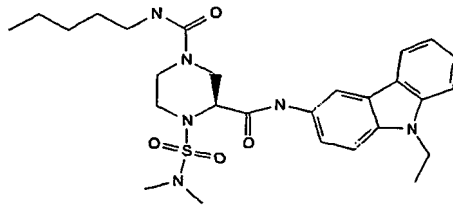
1-pentilamida-3-[(3-piridin-4-il-fenil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico



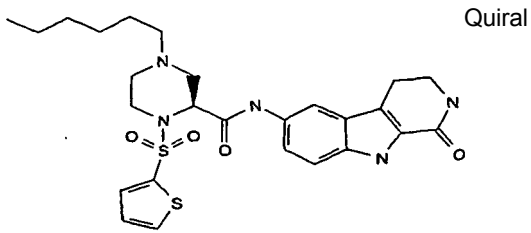
10 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-pentilamida del ácido 4-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico



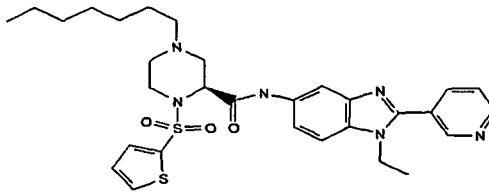
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-pentilamida del ácido 4-dimetilsulfamoil-piperazin-1,3-dicarboxílico



(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico

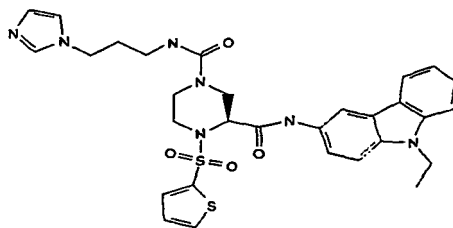


(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



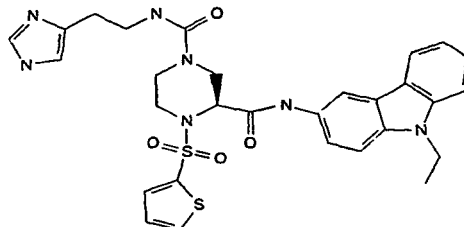
5

3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida] 1-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico

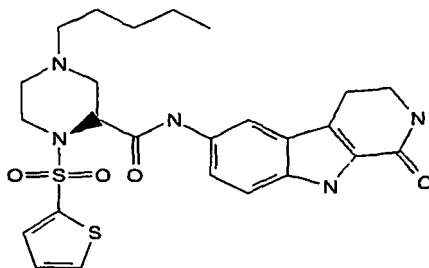


10

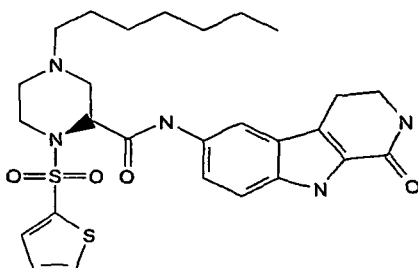
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida] 1-[(3-imidazol-1-il-etil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico



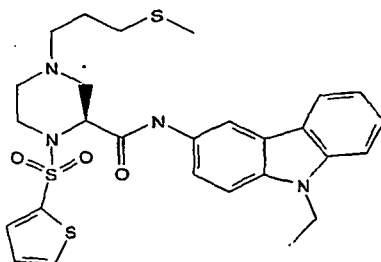
(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il) amida del ácido 4-pentil-1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-carboxílico



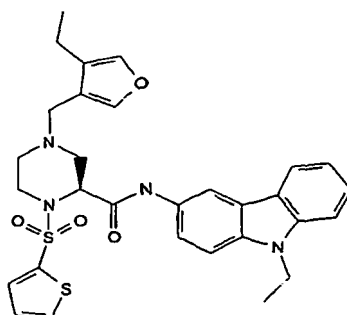
(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-carboxílico



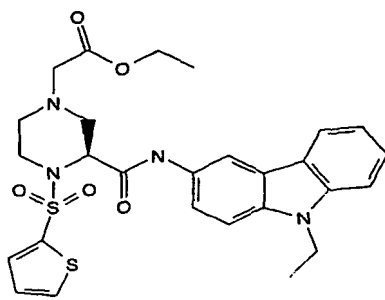
5 (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-carboxílico



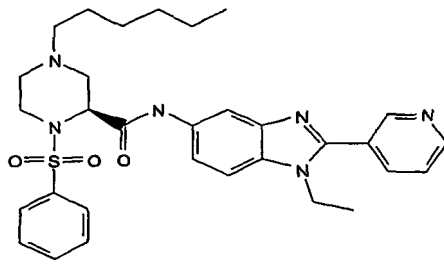
(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(4-etil-furan-3-ilmetil)-1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperazin-2-carboxílico



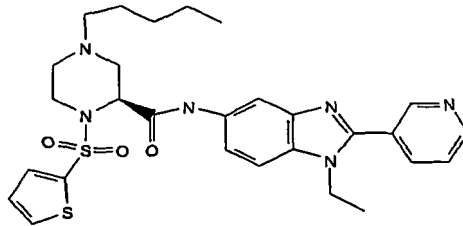
éster etílico del ácido 3-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-il]acético



1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il) amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-hexil-piperazin-2-carboxílico

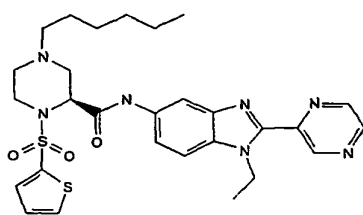


(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il) amida del ácido 4-pentil-1-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico

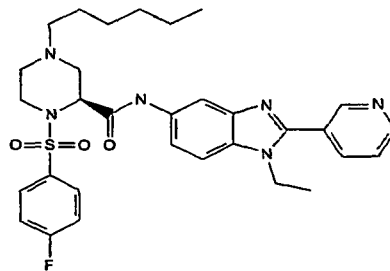


5

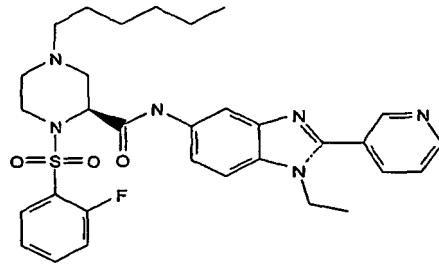
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-hexil-1-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



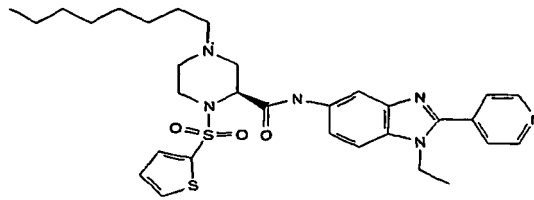
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(4-fluorobencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico



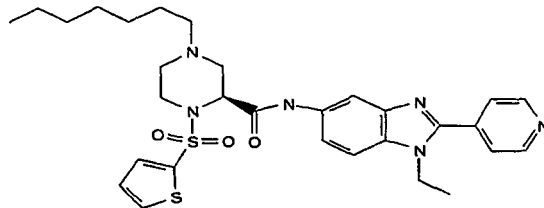
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico



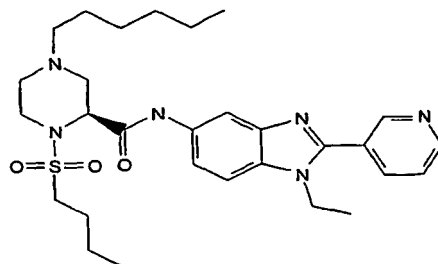
(1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



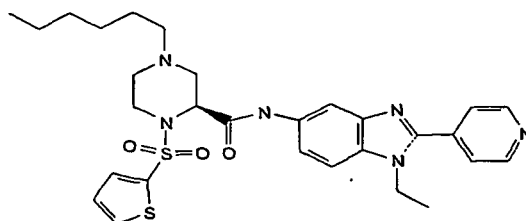
5 (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



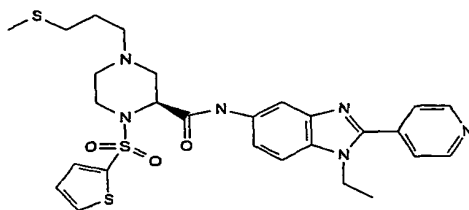
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(butano-1-sulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico



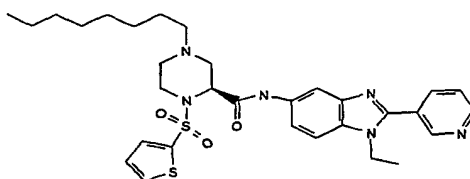
(1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



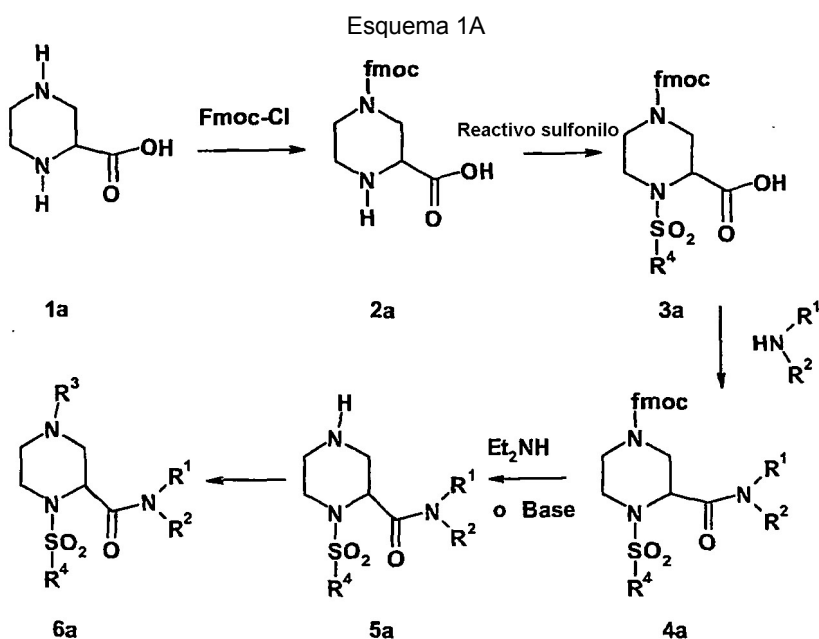
(1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico



5 Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente. Por ejemplo, en los siguientes esquemas 1A y 1B se establece una secuencia de reacción adecuada para proporcionar los compuestos de la invención:

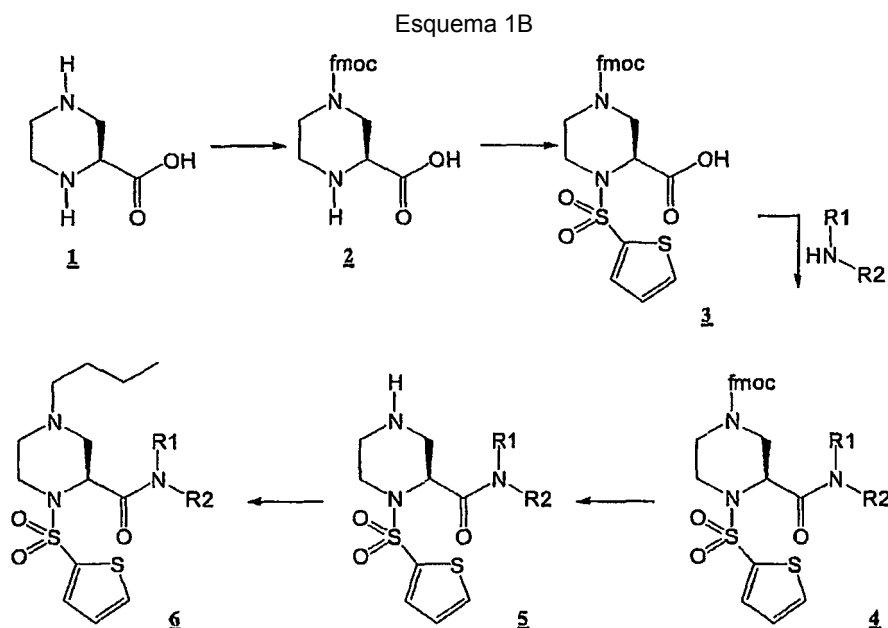


10 Como se ejemplifica en el esquema 1A anterior, los nitrógenos del anillo de un ácido piperazin-2-carboxílico 1a (1) se pueden proteger, por ejemplo, con cloruro de FMOC (cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo) para dar lugar a un compuesto 2a (2). Se puede hacer reaccionar el nitrógeno del anillo desprotegido del compuesto 2a con un reactivo de sulfonilo para introducir el sustituyente $-SO_2R^4$ de las fórmulas I a III, lo que da lugar a derivados de sulfonilo de fórmula 3a tal como, por ejemplo, un compuesto de tiosulfonilo 3 opcionalmente sustituido, como se muestra en el esquema 1B a continuación.

Después, se puede funcionalizar el grupo 2-carboxi para proporcionar el resto carboxamida, de forma adecuada por reacción con una amina primaria o secundaria de fórmula HNR^1R^2 , en la que los sustituyentes del reactivo de amina proporcionan grupos R^1 y R^2 como se definen en las fórmulas I a III anteriores, tal como para proporcionar el derivado de amida de fórmula 4a, tal como, por ejemplo, el compuesto 4 como se muestra en el esquema 1B a continuación.

Después se puede desproteger el nitrógeno del anillo protegido, por ejemplo, en presencia de una base tal como dietilamina u otra base orgánica, para proporcionar un compuesto de fórmula 5a, por ejemplo, un compuesto 5 del esquema 1B a continuación. Después, se puede sustituir el nitrógeno del anillo desprotegido como se desee para proporcionar un sustituyente R^3 , como se define en las fórmulas I a III anteriores para dar lugar a un compuesto de

fórmula 6a, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con un cloruro de alquilo opcionalmente sustituido, cloruro de bencilo opcionalmente sustituido y similares para proporcionar el resto R³ correspondiente, tal como el compuesto 6 en el esquema 1B a continuación.



Si los procedimientos de síntesis general establecidos anteriormente no son aplicables para obtener determinado compuesto de fórmula I, se deben usar procedimientos de preparación adecuados conocidos por un experto en la técnica.

En el ejemplo 1 siguiente, se establece una ruta de reacción particularmente preferida para proporcionar los compuestos de la invención.

Como se analiza anteriormente, la presente invención incluye compuestos para su uso en procedimientos para tratar la esterilidad en mamíferos machos y hembras, tales como primates, en particular seres humanos. Los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento contra afecciones de esterilidad tratadas actualmente con HFE y/o HL, incluidos trastornos de esterilidad femenina y de espermatogénesis masculina.

Los procedimientos terapéuticos de la divulgación, en general, comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención a un sujeto incluido un mamífero, tal como un primate, especialmente un ser humano, que necesita dicho tratamiento.

Los candidatos típicos para el tratamiento de acuerdo con los procedimientos de la divulgación son personas que padecen o que se sospecha que padecen esterilidad. Véase Merck Manual, vol. 2, páginas 12-17 (16^a ed.) para la identificación de pacientes que padecen o que se sospecha que padecen esterilidad, que, en el caso de los seres humanos, puede incluir la imposibilidad de concebir en el plazo de un año de relaciones sin protección.

Los compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de acuerdo con la invención pueden ser particularmente beneficiosos para mamíferos hembras que padecen un trastorno ovulatorio. Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden administrar a hembras que se someten a tratamientos de reproducción asistida, tales como fecundación in vitro, por ejemplo para simular el desarrollo y la maduración folicular. Los compuestos de la invención también se pueden administrar a machos para facilitar una espermatogénesis adecuada.

Los compuestos de la presente invención también serán útiles para el tratamiento contra la esterilidad en mamíferos distintos de seres humanos, tales como caballos y ganado, por ejemplo, reses, ovejas, vacas y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como una formulación de "cóctel", es decir, una administración coordinada de uno o más compuestos de la invención junto con uno o más de otros productos terapéuticos activos, en particular uno o más de otros agentes de fertilidad conocidos. Por ejemplo, uno o más compuestos de la invención se pueden administrar en coordinación con un régimen de hormona folículoestimulante y/hormona luteinizante tal como Gonal-F, Metrodin HP o Pergonal, u otro agente tal como citrato de clomifeno.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por una variedad de vías, tales como por vía oral o por inyección, por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa, o por vía tópica, por ejemplo, por vía transdérmica, vaginal y similares. Los compuestos de la invención se pueden administrar de

forma adecuada a un sujeto en forma protonada y soluble en agua, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, clorhidrato, sulfato, hemisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, citrato, maleato, mesilato, etc.

5 Los compuestos de la divulgación se pueden emplear solos o bien en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos como se analizó anteriormente, como una composición farmacéutica en mezcla con un excipiente convencional, es decir, sustancias vehículo farmacéuticamente aceptables adecuadas para su aplicación oral, parenteral, enteral o tópica que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos activos y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite perfumado, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroetiales, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes coadyuvantes, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos activos.

20 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de piperazina sustituidos de la divulgación se pueden formular, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires y similares. Típicamente, son adecuados comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o aglutinante de vehículo de carbohidrato o similares, siendo el vehículo preferentemente lactosa y/o almidón de maíz y/o almidón de patata. Se puede usar un jarabe, elixir o similar, en el que se emplea un vehículo edulcorado. Se pueden formular composiciones de liberación sostenida incluidas aquellas en las que el componente activo está protegido con recubrimientos diferencialmente degradables, por ejemplo, por microencapsulación, recubrimientos múltiples, etc.

25 Para la aplicación parenteral, por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, son particularmente adecuadas soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluidos supositorios. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes.

30 Para aplicaciones tópicas, se pueden preparar formulaciones en una pomada o crema tópica que contiene uno o más compuestos de la invención. Cuando se formula como una pomada, se pueden emplear de forma adecuada uno o más compuestos de la invención con base parafínica o bien miscible en agua. Los uno o más compuestos también se pueden formular con una base de crema de aceite en agua. Otras formulaciones tópicas adecuadas incluyen, por ejemplo, pastillas para chupar y parches dérmicos.

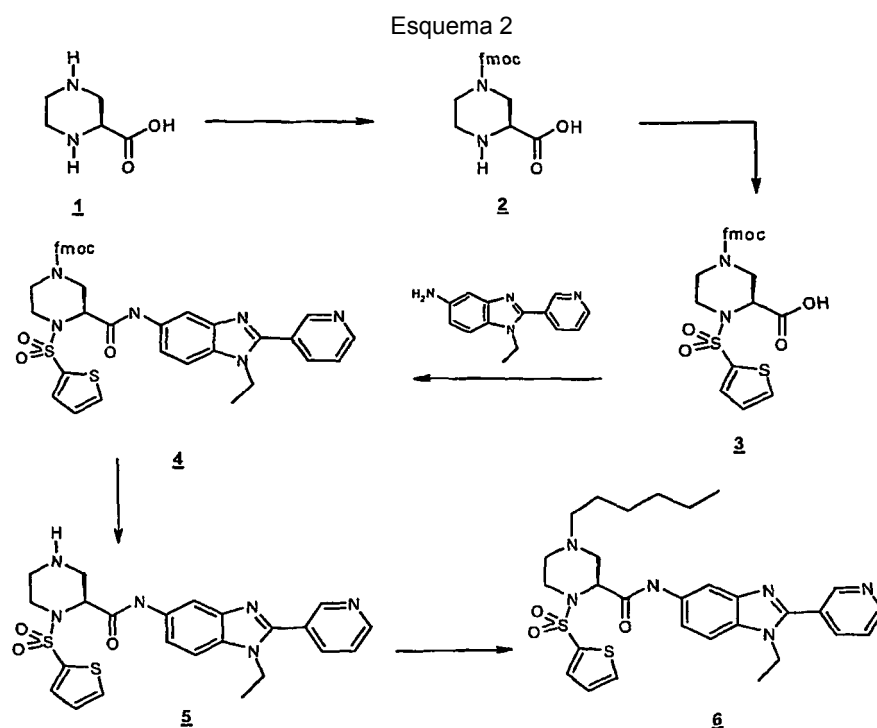
35 Se apreciará que las cantidades preferidas reales de los compuestos activos usadas en un tratamiento dado variarán de acuerdo con el compuesto específico que se va a utilizar, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de administración, etc. Las tasas de administración óptimas para un protocolo de administración dado se pueden establecer fácilmente por los expertos en la técnica usando pruebas de determinación dosificación convencionales llevadas a cabo con respecto a las directrices anteriores. Véase también Remington's Pharmaceutical Sciences. En general, una dosis eficaz adecuada de uno o más compuestos de la invención, en particular cuando se usa el/los compuesto(s) más potente(s) de la invención, estará en el intervalo de desde 0,01 hasta 100 miligramos por kilogramo de peso corporal de receptor por día, preferentemente en el intervalo de desde 0,01 hasta 20 miligramos por kilogramo de peso corporal de receptor por día, más preferentemente en el intervalo de 0,05 a 4 miligramos por kilogramo de peso corporal de receptor por día. La dosis deseada se administra de forma adecuada una vez al día, o se administran varias subdosis, por ejemplo, de 2 a 4 subdosis, en intervalos apropiados a lo largo del día u otro programa apropiado. Dichas subdosis se pueden administrar como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 0,05 a 10 miligramos de compuesto(s) de la invención, por dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la divulgación.

50 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que siguen: h (hora), g (gramo), mg (miligramo), min (minuto), mM (milimolar), ml (mililitro), cAmP (monofosfato adenosina cíclico); CHO (ovario de hámster chino); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); HFE (hormona foliculoestimulante); Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo); Gs (proteínas G); HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HTS (cribado ultrarrápido); LDR (logaritmo de la dosis-respuesta); FDE (fosfodiesterasa); TA (temperatura ambiente); TSH (hormona estimulante de la tiroides).

Ejemplo 1: Síntesis de (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico

55 Se preparó el compuesto del título como se explica en el siguiente esquema 2.



Parte 1: Síntesis de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetilico) del ácido piperazin-1,3(R)-dicarboxílico (compuesto 2 en el esquema 2 anterior).

- 5 Se añadió diclorhidrato del ácido piperazin-2(R)-carboxílico (5,95 g) a 50 ml de dioxano/agua (1:1). Se enfrió la solución en un baño de hielo y se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso (10% p/v) para ajustar el pH hasta 9-10. A este pH, el ácido piperazin-2-carboxílico se disolvió completamente. Después, se añadió gota a gota cloruro de Fmoc (2,46 g) en dioxano a la solución enfriada con hielo y se agitó la mezcla de reacción desde 0 °C hasta TA durante 5-6 h. Se vertió la mezcla en 800 ml de agua helada y se lavó una vez con éter. Después, se acidificó la fase acuosa hasta pH 2-3 con 2 N de HCl, lo que precipitó un sólido blanco. Se filtró este sólido y se secó a vacío para obtener 2,46 g de un polvo blanco. EM (ESI pos.): 353 (M+H).

Parte 2: Síntesis de éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetilico) del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3(R)-dicarboxílico (compuesto 3 en el esquema 2 anterior).

- 15 Se disolvió el ácido piperazin-2(R)-carboxílico protegido con en 4 con Fmoc (352 mg) en 10 ml de cloruro de metileno anhidro. Se enfrió la solución en un baño de hielo y se añadieron 0,35 ml de di-isopropiletilamina. Después, se añadieron 183 mg de cloruro de 2- tiofen-sulfonilo y se agitó la meacla de reacción a 0 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N y salmuera. Se evaporó el disolvente de la capa orgánica hasta dejar un sólido amarillento que se secó a vacío. Se usó este material en bruto como tal para la siguiente etapa sin purificación.

- 20 Parte 3: Síntesis de éster 9H-fluoren-9-ilmetilico del ácido 3-(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-ilcarbamoil)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico (compuesto 4 en el esquema 2 anterior).

- 25 Se disolvió el material en bruto de la etapa anterior en DMF anhidro y a esto se le añadieron 238 mg de 1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-ilamina seguido de 258 mg de di-isopropiletilamina y 380 mg de HATU. Se agitó la mezcla durante 5 h después de lo cual se diluyó la mezcla en bruto con acetato de etilo y se lavó sucesivamente la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado, HCl 0,5 N y salmuera. Se evaporó la capa orgánica hasta sequedad y se aisló el product por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 5% en acetato de etilo). EM (ESI pos.): 719 (M+H).

Parte 4: Desprotección del grupo Fmoc (éster 9H-fluoren-9-ilmetilico):

- 30 Se disolvió el derivado de piperazina protegido con Fmoc de la etapa 3 en 5 ml de diclorometano. A esto se le añadieron lentamente 5 ml de dietilamina y se agitó la mezcla resultante durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se evaporó el reactivo en exceso a vacío y se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-25% en acetato de etilo) para proporcionar la piperazina 5. EM (ESI pos.): 497 (M+H)

Parte 5: Síntesis de (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico (compuesto 6 en el esquema 2 anterior).

Se disolvió la piperazina 5 (200 mg), como se preparó en la parte 4 anterior, en diclorometano que contenía ácido acético al 5% y se añadieron 144 microlitros de n-hexanal. Después de agitar durante 16 horas, se añadieron 500 mg de cianoborohidruro de sodio y se agitó la reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla en bruto con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó. La purificación sobre gel de sílice (metanol al 0-5% en acetato de etilo) proporcionó 126 mg del producto deseado 6. EM (ESI pos.): 581 (M+H)

Ejemplo 2: Procedimiento de ensayo de HFE

Se sometieron a prueba los compuestos de la invención en el siguiente ensayo.

Resumen del ensayo.

Se almacenaron todos los compuestos de la invención en placas de pocillos profundos de 96 pocillos en DMSO a una concentración nominal de 10 μ M. Se cribaron los compuestos de la invención para determinar su actividad agonista en el receptor de HFE usando el receptor de HFE recombinante transfectado de forma estable y expresado en células de ovario de hámster chino (células CHO) esencialmente como se describe en el trabajo de Kelton, et al. (Molecular and Cellular Endocrinology, 1992, 89, 141-151). Puesto que se sabe que el receptor de HFE actúa por medio de una proteína G (Gs) para activar la adenilil ciclasa y así elevar los niveles intracelulares de cAMP, el ensayo de cribado ultrarrápido (HTS) usó un sistema indicador de genes que consistía en el elemento de respuesta de cAMP acoplado corriente arriba al gen indicador que, en este caso, era la enzima luciferasa. Por tanto, un agonista en el receptor de HFE incrementa cAMP en la célula, lo que da como resultado la activación de la proteína de unión al elemento de respuesta CREB (cAMP)). Se añadió el sustrato para la enzima (Packard Instrument Company 800 Research Parkway, Meriden, CT 06450, EE. UU.) a las células después de una incubación apropiada con los compuestos o HFE y se midió la cantidad de luciferasa expresada cuantificando la luminiscencia producida por la enzima usando un contador de escintilación/luminiscencia TopCount que funcionaba en modo de recuento de fotones individuales. Un compuesto que actúa como agonista en el receptor debe producir luz de las células tratadas en proporción a su concentración dentro de la incubación. La luminiscencia debe ser saturable a altas concentraciones del compuesto.

25 Protocolo

Se cargaron los compuestos de la invención en placas de pocillos profundos (placas Master), como se indica anteriormente, en la plataforma robótica junto con el número apropiado de placas de ensayo y placas hijas. Se transfirió una alícuota de 10 μ l de cada placa madre a la correspondiente placa hija y se añadieron 90 μ l de DME/F12 y se mezcló dentro de cada pocillo. Después, se retiraron 20 μ l de la placa hija y se dispensaron en la placa de ensayo. Después de la adición de una alícuota de HFE (equivalente a una respuesta de CE100 para esta hormona) a cada uno de los tres pocillos en la placa, se añadieron 80 μ l de medio (DME/F 12 \pm 2% de suero) y una alícuota de 100 μ l de células (4×10^5 /ml en el mismo medio) y se incubó la placa a 37 °C durante 3 h 30 min. Después de este tiempo, se retiró la placa del incubador y se aspiró el medio en cada pocillo y se lavaron las células adheridas al fondo de la placa con 300 μ l de PBS que contenía Ca^{2+} 1 mM y Mg^{2+} 1 mM. Se aspiró el PBS y se añadieron 100 μ l de PBS a cada pocillo. Se añadieron 100 μ l de Lucite (preparada como se describe por el fabricante) a cada pocillo y se agitó suavemente la placa durante 40 segundos antes de su colocación en el lector de placa TopCount. Después de dejar 3,5 minutos para que la placa se adapte a la oscuridad dentro de la máquina, se cuantificó la cantidad de luminiscencia generada usando el modo de recuento de fotones individuales. Se transmitieron los datos electrónicamente desde el TopCount hasta el terminal de procesamiento informático del robot y se renombró con un ID correspondiente al ID de la placa madre original. Se evaluaron los datos usando una macro de Excel y se analizaron adicionalmente los compuestos que mostraron actividad comparable a la producida por una DE100 de la propia HFE, en el mismo ensayo a diferentes concentraciones. Se generaron curvas LDR (logaritmo de la dosis-respuesta) para estos compuestos en células CHO que contenían el receptor de HFE y también se compararon estas curvas con las de células que expresaban un receptor unido a Gs diferente o con células carentes de cualquier receptor transfectado. Los resultados se exponen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

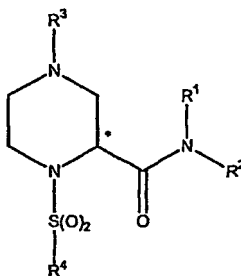
Compuesto de prueba	DE ₅₀ (nM)
(1-etil-2-piridinil-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	40
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida]-1-pentilamida del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico	63
1-etilamida 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico	877
éster etílico del ácido {3-(9-etil-9H-carbazol-3-ilcarbamoil)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonil]-amino}acético	408
(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida del ácido 4-pentanoil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	402
(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	380
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida]-1-pentilamida del ácido 4-dimetilsulfamoil-piperazin-1,3-dicarboxílico	403
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-pentilamida del ácido 4-(1-metil-1H-imidazole-4-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico	3160
1-pentilamida 3-[(3-piridin-4-yl-fenil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico	5000
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[[2-(1H-imidazol-4-yl)-etil]-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico	6250
(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	978
(1-etil-2-piridin-3-yl-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	94
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[(3-imidazol-1-yl-propil)amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico	6470
(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1 H-betacarbolin-6-il)-amida del ácido 4-pentil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	220
(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-betacarbolin-6-il)-amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	1200
(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	1700
(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(4-etil-furan-3-ilmetil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	1600
éster etílico del ácido 3-(9-etil-9H-carbazol-3-ilcarbamoil)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-il] acético	610
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-yl)amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-hexil-piperazin-2-carboxílico	150
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 4-pentil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	150
(1-etil-2-piridin-3-yl-1H-benzimidazol-5-yl) amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	180
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico	167
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico	74
(1-etil-2-piridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-il)amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	54
(1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	53
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-4-hexil-piperazin-2-carboxílico	242
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il)amida del ácido 1-(butano-1-sulfony-4-hexil-piperazin-2-carboxílico	170
(1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	111
(1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	14000
3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[(2-metoxi-etil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico	1610
(1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzimidazol-5-il) amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico	13

La invención se ha descrito en detalle con referencia a realizaciones preferidas de la misma. Sin embargo, se apreciará que los expertos en la técnica tras la consideración de esta divulgación, pueden realizar modificaciones y mejoras dentro del alcance de la invención, tal como se enuncia en las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, establecido anteriormente, para su uso en un procedimiento para tratar la esterilidad en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que se sospecha que padece esterilidad una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula I:



I

5

en la que R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alquenilo-C₂-C₁₂, alquinilo-C₇-C₁₂, en la que dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo pueden estar interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, un resto acilo, alquil-C₁-C₁₂-arilo, alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo, alquenil-C₂-C₁₂-arilo, alquenil-C₂-C₁₂-heteroarilo, alquinil-C₂-C₁₂-arilo, alquinil-C₂-C₁₂-heteroarilo, alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo, alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo, alquenil-C₂-C₁₂-cicloalquilo, alquenil-C₂-C₁₂-heterocicloalquilo, alquinil-C₂-C₁₂-cicloalquilo, alquinil-C₂-C₁₂-heterocicloalquilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-carboxi, alquil-C₁-C₁₂-acilo, aril-acilo, heteroaril-acilo, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo, alquil-C₁-C₁₂-aciloxi, alquil-C₁-C₁₂-alcoxi, alquil-C₁-C₁₂-alcoxycarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-acilamino, acilamino, alquil-C₁-C₁₂-ureido, alquil-C₁-C₁₂-carbamato, alquil-C₁-C₁₂-amino, alquil-C₁-C₁₂-amonio, alquil-C₁-C₁₂-sulfoniloxi, alquil-C₁-C₁₂-sulfonilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfinilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfanilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfonilamino, o alquil-C₁-C₁₂-aminosulfonilo;

R³ es alquilo-C₁-C₁₆, alquenilo-C₂-C₁₆, alquinilo-C₂-C₁₆, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, saturado o insaturado, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, un resto acilo, alquil-C₁-C₁₆-arilo, alquil-C₁-C₁₆-heteroarilo, alquenil-C₂-C₁₆-arilo, alquenil-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquinil-C₂-C₁₆-arilo, alquinil-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquil-C₁-C₁₆-cicloalquilo, alquil-C₁-C₁₆-heterocicloalquilo, alquenil-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alquenil-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alquinil-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alquinil-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-carboxi, alquil-C₁-C₁₆-acilo, aril-acilo, heteroaril-acilo, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo, alquil-C₁-C₁₆-aciloxi, alquil-C₁-C₁₆-alcoxi, alquil-C₁-C₁₆-alcoxycarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-acilamino, acilamino, alquil-C₁-C₁₆-ureido, alquil-C₁-C₁₆-carbamato, alquil-C₁-C₁₆-amino, alquil-C₁-C₁₆-amonio, alquil-C₁-C₁₆-sulfoniloxi, alquil-C₁-C₁₆-sulfonilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfinilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfanilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfonilamino, o alquil-C₁-C₁₆-aminosulfonilo;

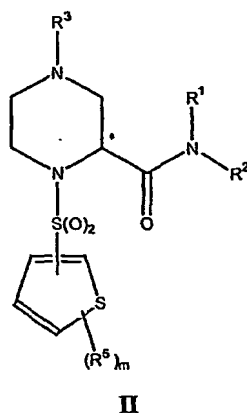
R⁴ es alquilo-C₁-C₁₂, alquenilo-C₂-C₁₂, alquinilo-C₂-C₁₂, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo interrumpidas por

un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, o amino; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto de fórmula I tal que R¹ es H.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, siendo el compuesto de fórmula I tal que R² se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula I es tal que R⁴ se selecciona de alquilo-C₁-C₆, amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, siendo el compuesto de fórmula I tal que R¹ es H; R² es arilo; R³ se selecciona de alquilo-C₁-C₈, acil-C₁-C₈-amino y alquil-C₁-C₈-acilo y R⁴ se selecciona de alquilo-C₁-C₆, amino, arilo y heteroarilo.

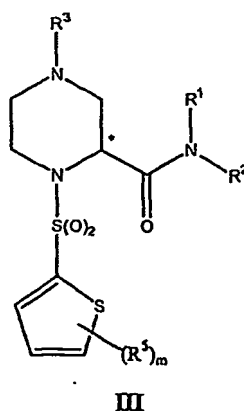
45

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, teniendo el compuesto la siguiente fórmula II:



- 5 en la que R¹, R² y R³ son iguales a como se definen anteriormente en la fórmula I; cada R⁵ es independientemente halógeno, hidroxilo o igual a como se define para R¹; m es un número entero de desde 0 hasta 4; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, teniendo el compuesto la siguiente fórmula III:



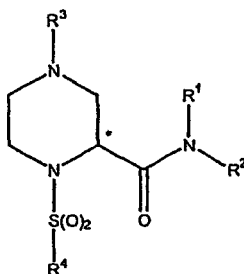
- 10 en la que R¹, R² y R³ son cada uno iguales a como se definen anteriormente en la fórmula I; cada R⁵ es independientemente halógeno, hidroxilo o igual a como se define para R¹; m es un número entero de desde 0 hasta 4; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ es hidrógeno y R² es distinto de hidrógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² es arilo o heteroarilo.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ es alquilo que tiene cinco o más átomos de carbono.
11. Un compuesto de la reivindicación 10, en el que R³ es un grupo n-alquilo.
12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R² comprende un resto carbazolilo, tetrahidro-beta-carbolinilo o bencimidazolilo.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionándose el compuesto de fórmula I del siguiente grupo:

- (1-etil-2-piridinil-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida]-1-pentilamida del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;

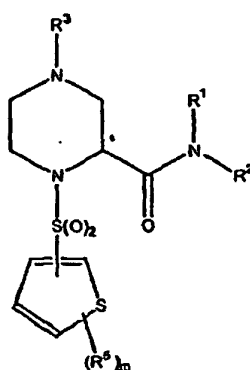
- 1-etilamida-3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
éster etílico del ácido {[3-(9-etil-9H-carbazol-3-ilcarbamoil)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonil]-amino}acético;
- (9-etil-9H-carbazol-3-il)amida del ácido 4-pentanoil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 5 (9-etil-9H-carbazol-3-il)amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida]-1-pentilamida del ácido 4-dimetilsulfamoil-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-pentilamida del ácido 4-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- 1-pentilamida-3-[(3-piridin-4-il-fenil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- 10 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[[2-(1H-imidazol-4-yl)-etil]-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- (1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 15 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- (1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)amida del ácido 4-pentil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 20 (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(4-etil-furan-3-ilmetil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- éster etílico del ácido 3-(9-etil-9H-carbazol-3-ilcarbamoil)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-il]acético;
- 1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il) amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- 25 (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-pentil-1-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-hexil-1-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- 30 (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(butano-1-sulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- 35 (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[(2-metoxi-etil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- 40 (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Compuesto of una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible de una enfermedad o trastorno asociado con fosfodiesterasa PDE4, transportadores de adenosina, o receptores prostanoideos, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.
- 5 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el mamífero es un ser humano.
17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el mamífero es una hembra.
18. Un compuesto de la reivindicación 17, en el que la hembra padece un trastorno ovulatorio.
19. Un compuesto de la reivindicación 17, en el que la hembra se trata con un procedimiento de reproducción asistida.
- 10 20. Un compuesto de la reivindicación 17, en el que la hembra se somete a fecundación in vitro.
21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el mamífero es un macho.
22. Un compuesto de la reivindicación 21, en el que el macho padece un trastorno de espermatogénia.
23. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I :



I

- 15 en la que R¹ es H;
- R² se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilo;
- R³ se selecciona de alquilo-C₁-C₁₆, alqueno-C₁-C₁₆, alquino-C₂-C₁₆, arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico de 3-8 miembros, heterocicloalquilo monocíclico, acilo, alquil-C₁-C₁₆-arilo, alquil-C₁-C₁₆-heteroarilo, alqueno-C₂-C₁₆-arilo, alqueno-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquino-C₂-C₁₆-arilo, alquino-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquil-C₁-C₁₆-cicloalquilo, alquil-C₁-C₁₆-heterocicloalquilo, alqueno-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alqueno-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alquino-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alquino-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alcóxicarbonilaminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-carboxi, alquil-C₁-C₁₆-acilo, arilacilo, heteroarilacilo, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo, alquil-C₁-C₁₆-aciloxi, alquil-C₁-C₁₆-alcoxi, alquil-C₁-C₁₆-alcóxicarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-acilamino, acilamino, alquil-C₁-C₁₆-sulfinilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfanilo, alquil-C₁-C₁₆-ureido, alquil-C₁-C₁₆-carbamato, alquil-C₁-C₁₆-amino y alquil-C₁-C₁₆-amónio;
- R⁴ se selecciona de alquilo-C₁-C₁₂, alqueno-C₂-C₁₂, alquino-C₂-C₁₂, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo, y amino; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en el que R² se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilo.
- 30 25. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 23 o 24, en el que R⁴ se selecciona de alquilo-C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquilo.
26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que R² es arilo;
- R³ se selecciona de alquilo-C₁-C₈, acil-C₁-C₈-amino y alquil-C₁-C₈-acilo y R⁴ se selecciona de alquilo-C₁-C₆, amino, arilo y heteroarilo.
- 35 27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en el que R² es fenilo condensado.
28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en el que R⁴ es tienilo.
29. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula II:



II,

en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₂, alqueno-C₂-C₁₂, alquino-C₂-C₁₂, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alqueno, alquino interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, un resto acilo, alquil-C₁-C₁₂-arilo, alquil-C₁-C₁₂-heteroarilo, alqueno-C₂-C₁₂-arilo, alqueno-C₂-C₁₂-heteroarilo, alquino-C₂-C₁₂-arilo, alquino-C₂-C₁₂-heteroarilo, alquil-C₁-C₁₂-cicloalquilo, alquil-C₁-C₁₂-heterocicloalquilo, alqueno-C₂-C₁₂-cicloalquilo, alqueno-C₂-C₁₂-heterocicloalquilo, alquino-C₂-C₁₂-cicloalquilo, alquino-C₂-C₁₂-heterocicloalquilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-carboxi, alquil-C₁-C₁₂-acilo, aril-acilo, heteroaril-acilo, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo, alquil-C₁-C₁₂-aciloxi, alquil-C₁-C₁₂-alcoxi, alquil-C₁-C₁₂-alcoxycarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₂-acilamino, acilamino, alquil-C₁-C₁₂-ureido, alquil-C₁-C₁₂-carbamato, alquil-C₁-C₁₂-amino, alquil-C₁-C₁₂-amonio, alquil-C₁-C₁₂-sulfoniloxi, alquil-C₁-C₁₂-sulfonilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfinilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfanilo, alquil-C₁-C₁₂-sulfonilamino, o alquil-C₁-C₁₂-aminosulfonilo;

R³ es alquilo-C₁-C₁₆, alqueno-C₂-C₁₆, alquino-C₂-C₁₆, pudiendo estar dichas cadenas de alquilo, alqueno, alquino interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, pudiendo estar dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo adicionales, un resto acilo, alquil-C₁-C₁₆-arilo, alquil-C₁-C₁₆-heteroarilo, alqueno-C₂-C₁₆-arilo, alqueno-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquino-C₂-C₁₆-arilo, alquino-C₂-C₁₆-heteroarilo, alquil-C₁-C₁₆-cicloalquilo, alquil-C₁-C₁₆-heterocicloalquilo, alqueno-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alqueno-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alquino-C₂-C₁₆-cicloalquilo, alquino-C₂-C₁₆-heterocicloalquilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-carboxi, alquil-C₁-C₁₆-acilo, aril-acilo, heteroaril-acilo, (hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo, alquil-C₁-C₁₆-aciloxi, alquil-C₁-C₁₆-alcoxi, alquil-C₁-C₁₆-alcoxycarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₁₆-acilamino, acilamino, alquil-C₁-C₁₆-ureido, alquil-C₁-C₁₆-carbamato, alquil-C₁-C₁₆-amino, alquil-C₁-C₁₆-amonio, alquil-C₁-C₁₆-sulfoniloxi, alquil-C₁-C₁₆-sulfonilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfinilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfanilo, alquil-C₁-C₁₆-sulfonilamino, o alquil-C₁-C₁₆-aminosulfonilo;

R⁵ es independientemente halógeno, hidroxilo o igual a como se define para R¹; m es un número entero de desde 0 hasta 4.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, en el que R² comprende un resto carbazolilo, tetrahydro-beta-carbolinilo o bencimidazolilo.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30 que se selecciona del siguiente grupo:

(1-etil-2-piridinil-3-il-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;

3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida]-1-pentilamida del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;

1-etilamida-3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;

éster etílico del ácido {[3-(9-etil-9H-carbazol-3-il)carbamoil]-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonil]-amino}acético;

(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida del ácido 4-pentanoil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;

(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;

3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amida]-1-pentilamida del ácido 4-dimetilsulfamoil-piperazin-1,3-dicarboxílico;

- 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-pentilamida del ácido 4-(-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- 1-pentilamida-3-[(3-piridin-4-il-fenil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- 5 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[(2-(1H-imidazol-4-yl)-etil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- (1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)-amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 10 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- (1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)amida del ácido 4-pentil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 15 (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida del ácido 4-(4-etil-furan-3-ilmetil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- éster etílico del ácido 3-(9-etil-9H-carbazol-3-ilcarbamoil)-4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-il]acético;
- 1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il) amida del ácido 1-bencenosulfonil-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-pentil-1-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 20 (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-hexil-1-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- 25 (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-heptil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 1-(butano-1-sulfonil)-4-hexil-piperazin-2-carboxílico;
- (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-hexil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 30 (1-etil-2-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-(3-metilsulfanil-propil)-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico;
- 3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)-amida]-1-[(2-metoxi-etil)-amida] del ácido 4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1,3-dicarboxílico;
- (1-etil-2-piridin-3-il-1H-benzoimidazol-5-il)amida del ácido 4-octil-1-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-2-carboxílico.
- 35 32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31 para su uso como un medicamento.
33. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para tratar la esterilidad.
- 40 34. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31.
35. Una composición farmacéutica de la reivindicación 34, en la que el compuesto está envasado junto con instrucciones para el uso del compuesto para tratar la esterilidad.