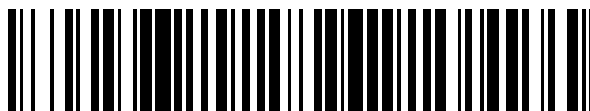


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 448**

51 Int. Cl.:

C07D 295/18	(2006.01)	C07D 233/54	(2006.01)
C07D 209/04	(2006.01)	C07D 239/42	(2006.01)
C07D 209/16	(2006.01)	C07D 277/28	(2006.01)
C07D 213/26	(2006.01)	C07D 307/14	(2006.01)
C07D 213/38	(2006.01)	C07D 317/58	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)		
C07D 213/60	(2006.01)		
C07D 213/74	(2006.01)		
C07D 217/04	(2006.01)		
C07D 217/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2006 E 06809659 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1940814**

54 Título: **Derivados de piperazina como agentes contra la malaria**

30 Prioridad:

21.10.2005 WO PCT/IB2005/053457

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

02.09.2013

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:

**BINKERT, CHRISTOPH;
BOSS, CHRISTOPH;
CORMINBOEUF, OLIVIER;
GRISOSTOMI, CORINNA y
MEYER, SOLANGE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 421 448 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 como agentes contra la malaria

La invención se refiere a nuevos compuestos de la Fórmula I. La invención también se refiere a aspectos relacionados, incluyendo procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula I y, especialmente, a su uso como medicamentos para tratar o prevenir infecciones por malaria o para tratar o prevenir otras enfermedades causadas por protozoos, como la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, la amebiasis, la giardiasis, la tricomoniasis, la toxoplasmosis, la leishmaniasis, etc.

Antecedentes de la invención

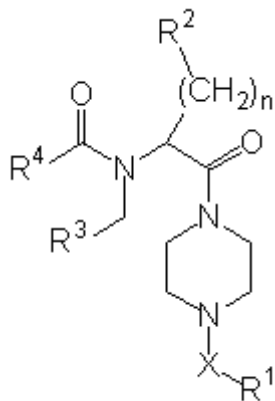
Numerosas enfermedades de importancia que afectan tanto a los seres humanos como a los animales domésticos y al ganado son provocadas por organismos protozoarios tales como *kinetoplastida*, *apicomplexa*, *protozoos anaerobios*, *microsporidia* y *plasmodium*. La más importante de estas enfermedades desde el punto de vista clínico es la malaria.

La malaria es uno de los problemas sanitarios más graves y complejos que afectan a la humanidad en el siglo XXI. Esta enfermedad afecta a una población de alrededor de 300 millones en todo el mundo, y mata de 1 a 1,5 millones de personas por año. La malaria es una enfermedad infecciosa causada por cuatro especies de los parásitos protozoarios *plasmodium*, de los cuales *P. falciparum* es el más grave. Todos los intentos que se han hecho hasta ahora para desarrollar vacunas contra *P. falciparum* han fracasado. Por lo tanto, las medidas preventivas y la terapia contra la malaria consisten exclusivamente en el uso de fármacos. Existen varias clases de fármacos contra la malaria. Las más conocidas a nivel mundial son las quinolinas contra la malaria, p. ej. la cloroquina, que ha resultado ser un fármaco especialmente eficaz tanto en profilaxis como en terapia. Sin embargo, se está desarrollando muy rápidamente la resistencia a muchos de los fármacos actualmente disponibles contra la malaria, lo cual amenaza a la población de áreas en las que la malaria es endémica. Los informes acerca de cepas resistentes a múltiples fármacos que tienen tornan especialmente urgente la búsqueda de nuevos agentes contra la malaria.

P. falciparum entra en el cuerpo humano por las mordeduras de la hembra del mosquito anófeles (también puede transmitirse por transfusión de sangre de donantes asintomáticos; casi todos los componentes de la sangre que se hallen infectados, incluyendo glóbulos rojos, concentrados de plaquetas, glóbulos blancos, crioprecipitados y plasma fresco, pueden transmitir la malaria). El parásito *plasmodium* se instala primeramente en el hígado y durante los estadios posteriores del ciclo infeccioso se reproduce en los glóbulos rojos de la sangre. Durante esta etapa, el parásito degrada la hemoglobina y utiliza los productos de la degradación como nutrientes para su crecimiento. Las limitaciones del actual arsenal quimioterapéutico disponible contra los protozoos potencia la necesidad de encontrar nuevos fármacos en esta área terapéutica. La presente invención se refiere a la identificación de nuevos compuestos no quinolínicos, no peptídicos, de bajo peso molecular, de Fórmula I, que sean útiles en el tratamiento y/o prevención de infecciones causadas por protozoos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de la malaria, en particular de la malaria por *plasmodium falciparum*.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula I:



FÓRMULA I

en la que

X representa $-(CH_2)_{0-2}-$ o un enlace;

n representa el número entero 1;

R^1 representa alquilo; cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo); hidroxi-etilo; benzo[1,3]dioxolilo; fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$ o alcoxi-carbonilo, o fenilo que está di- o tri-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (especialmente metilo) y halógeno; piridilo que puede estar mono-sustituido con halógeno, alquilo o $-CF_3$; furanilo que puede estar mono-sustituido con metilo, hidroximetilo o bromo, o furanilo que está di-sustituido con alquilo (especialmente metilo); tienilo que puede estar mono-sustituido con metilo o cloro; pirimidinilo; isoquinolinilo; benzhidrilo; imidazolilo opcionalmente monosustituido con alquilo (especialmente metilo); o tiazolilo; o X representa $-C(=O)-$ y R^1 representa hidrógeno;

R^2 representa indolilo; imidazolilo opcionalmente mono-sustituido con alquilo (especialmente metilo); fenilo que puede estar monosustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo o ciano, o fenilo que está disustituido con halógeno, piridilo, benzotienilo, tiazolilo o tienilo;

R^3 representa indolilo; piridilo que puede estar monosustituido con alcoxi, alcoxi-alcoxi, $.NR^{31}R^{32}$, morfolino, piperidino, oxo-piperidinilo, oxo-pirrolidinilo, piridilo o fenilo; o fenilo que está monosustituido con fenilo, piridilo, alquilo, alcoxi, dialquilamino, morfolino, N-bencil-N-alquilamino, (dialquilamino)-alcoxi, fenil-alcoxi, o tetrahydroisoquinolinilo; o

o R^3 representa el siguiente grupo:



en la que Z representa fenilo o piridilo;

R^{31} representa 2-alcoxi- C_{1-5} -etilo, fenilo, piridilo, fenil-alquilo, hidroxialquil-carbonilo, alquil-carbonilo, cicloalquil-carbonilo, o fenil-carbonilo;

R^{32} representa hidrógeno o metilo;

R^{35} representa alquilo, alquil-carbonilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo; y

R^4 representa fenil- $CH=CH-$, (siendo la configuración en el doble enlace preferentemente trans), en el que fenilo puede estar mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de forma independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi (especialmente metoxi) y $-CF_3$; o fenil- CH_2-CH_2- , en el que fenilo está disustituido con $-CF_3$;

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, y meso-formas, así como sales y solvatos de dichos compuestos, y formas morfológicas.

Los términos generales usados hasta ahora y más adelante en el presente tienen, preferiblemente, en la presente divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

Cuando la forma plural se usa para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se quiere decir también un único compuesto, sal, o similares.

Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de Fórmula I también se refiere a los enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, y meso-formas, así como las sales (especialmente sales farmacéuticamente aceptables) y solvatos (incluyendo hidratos) de dichos compuestos, y las formas morfológicas, tal y como corresponda.

En las definiciones de Fórmula I, si no se indica lo contrario, el término alquilo, solo o en combinación con otros grupos, indica grupos saturados, de cadena lineal o ramificada con de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo, pentilo, hexilo y heptilo. Los grupos metilo, etilo e isopropilo son los preferidos, a menos que se indique lo contrario.

El término **alcoxi**, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un R-O-grupo, en el que R es un alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

El término **halógeno** indica flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor y cloro.

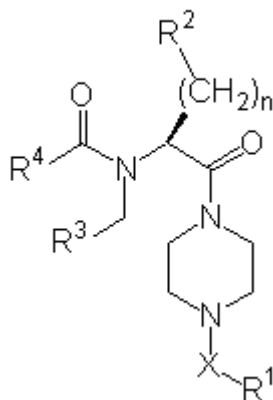
El término **cicloalquilo**, solo o en combinación con otros grupos, indica un sistema anular hidrocarburo cíclico saturado con de 3 a 7 átomos de carbono, p. ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El grupo ciclopropilo es un grupo preferido.

La expresión **sales farmacéuticamente aceptables** abarca las sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido palmoico, ácido esteárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, etcétera que no resultan tóxicos para los organismos vivos o en caso de que el compuesto de Fórmula I sea de naturaleza ácida con una base inorgánica como una base alcalina o alcalino-térrea, p. ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, etcétera. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede consultar "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de la Fórmula I contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden prepararse en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, o meso-formas.

La presente invención abarca todas estas formas. Las mezclas pueden separarse de manera conocida *per se*, p. ej. por cromatografía en columna, cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cristalización.

La presente invención también se refiere a compuestos de **Fórmula I**:



en la que **n**, **X**, **R¹**, **R²**, **R³** y **R⁴** son como se ha definido en lo que antecede para la **Fórmula I**.

20 Compuestos preferidos de **Fórmula I** son:

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(2-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-acrilamida,

25 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3-metoxi-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-acrilamida, y

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-propionamida.

Otros compuestos preferidos de **Fórmula I** son:

30 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-4-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-3-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

35 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-benciloxi-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 5 N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 10 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etoxi-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etoxi-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 15 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(4-etil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 20 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[2,4]bipiridinil-5-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(4-isopropil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 25 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-p-tolil-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 30 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(2,3-difluoro-4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 35 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-pirimidin-5-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etoxi-bencil)-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida,
- 40 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-p-tolil-acrilamida,
- 45 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

- 5 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-bromo-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-bromo-fenil)-N-(4-etil-bencil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[2,3']bipiridinil-5-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acrilamida,
 10 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-(4-trifluorometil-
 fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-
 fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-(4-etil-bencil)-acrilamida,
 15 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil]-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 20 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-(4-metoxi-fenil)-
 acrilamida,
 N-bencil-N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 25 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-1-(4-cloro-bencil)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 30 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-morfolin-4-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 35 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida,
 N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-(S)-1-piridin-2-ilmetil-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 40 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-
 fenil)-acrilamida,
 45 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,

ES 2 421 448 T3

- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-fenil-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 5 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-tiofen-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3,5-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 10 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-fluoro-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-hidroxi-acetilamino)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 15 N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-(S)-1-tiazol-4-ilmetil-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 20 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-tiazol-2-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 25 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-piridin-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 30 N-[(S)-1-bencil-2-(4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-tiazol-2-ilmetil-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 35 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 40 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-ilmetil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida, y
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-acrilamida.

Los compuestos de la Fórmula I son útiles para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas presenten el presente documento, especialmente de la malaria.

En una realización, los compuestos se pueden usar en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas en el presente documento, especialmente la malaria, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula I.

5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un material vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas pueden usarse para el tratamiento o prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía nasal, por ejemplo en forma de aerosoles; 10 por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión; o por vía tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades mencionadas en lo que antecede..

15 La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse de un manera conocida por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, EEUU, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20a Edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) presentando los compuestos descritos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración médica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, adecuados, no tóxicos, inertes, 20 terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos convencionales.

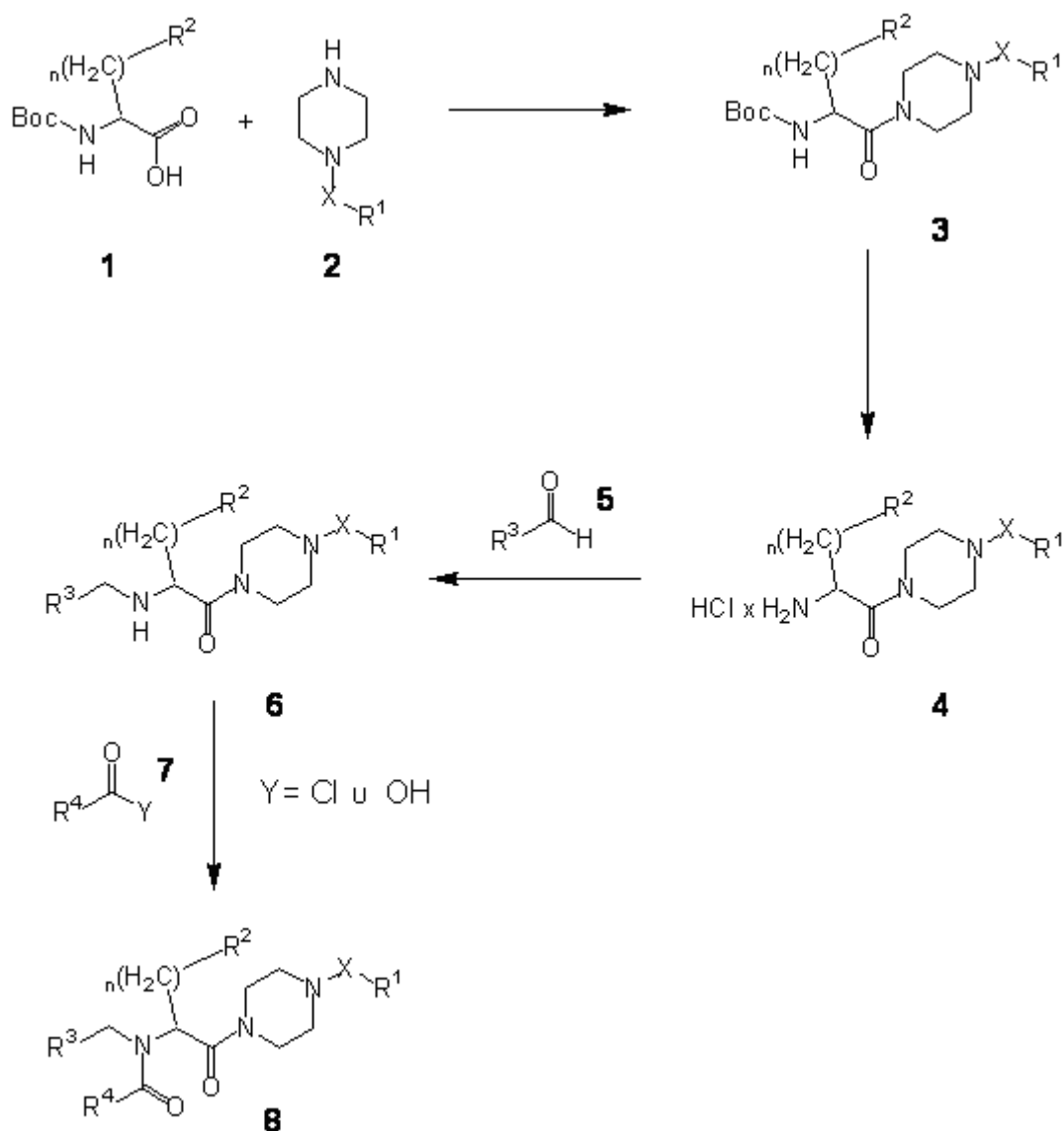
Los compuestos de Fórmula I o las composiciones farmacéuticas citadas en lo que antecede también pueden usarse en combinación con una o más de otras sustancias terapéuticamente útiles, por ejemplo con otros agentes contra la malaria como quinolinas (quinina, cloroquina, amodiaquina, mefloquina, primaquina, tafenoquina), peróxidos contra la malaria (artemisinina, artemether, artesunate), pirimetamina-sulfadoxinas contra la malaria (p. ej. Fansidar), 25 hidroxinaftoquinonas (p. ej. atovacuona), agentes contra la malaria del tipo acrolina (p. ej. pironaridina) y otros agentes antiprotozoos como etilestilbamina, hidroxiestilbamidina, pentamidina, estilbamidina, quinapiramina, puromicina, propamidina, nifurtimox, melarsoprol, nimorazol, nifuroxima, aminitrozol y similares.

La presente divulgación también se refiere a pro-fármacos de un compuesto de Fórmula I, que se convierten *in vivo* en el compuesto de Fórmula I como tal.

30 Los compuestos de la Fórmula I de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, especialmente como se describe en la parte experimental.

En general, todas las transformaciones químicas pueden llevarse a cabo de acuerdo con metodologías convencionales como se describe en la literatura o como se describe en los siguientes procedimientos.

Preparación de compuestos de **Fórmula I**:



Esquema 1:

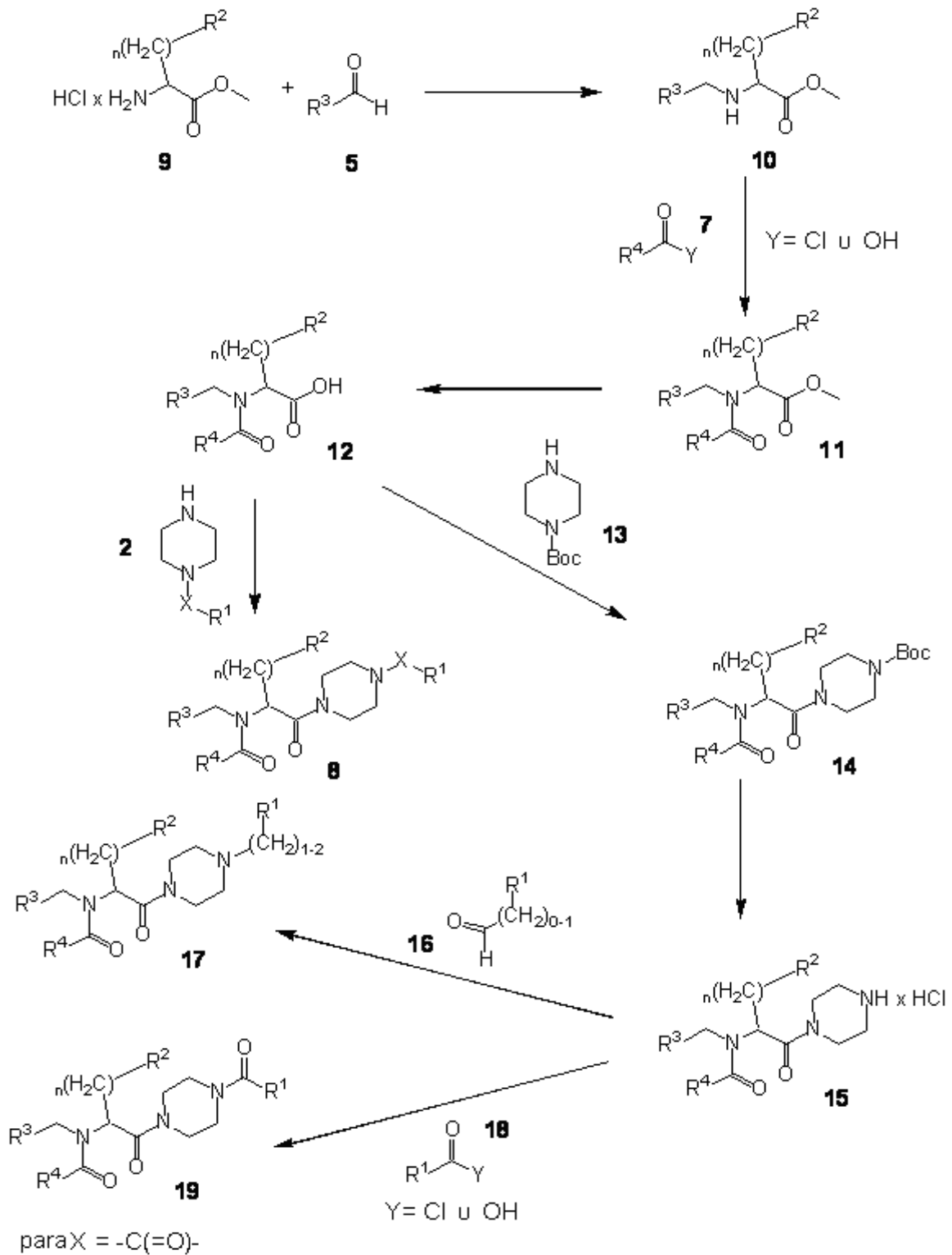
- 5 El aminoácido Boc-protégido **1** puede acoplarse con una piperazina N-4-sustituída **2** con la ayuda de un reactivo de acoplamiento/activación tal como EDC o TBTU en un disolvente tal como DCM, DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente en presencia de una base tal como base de Hünig, trietilamina o N-metilmorfolina para dar el intermedio **3**.
 10 La desprotección de Boc se logra normalmente haciendo reaccionar **3** con HCl en dioxano para obtener la sal de HCl de la amina intermediaria **4** que puede ponerse a refluxo con un derivado de aldehído **5** (en condiciones de aminación reductora a través de la imina; no ilustrada) en metanol en presencia de una base tal como trietilamina para formar una imina intermediaria inestable que se reduce a ta con borohidruro de sodio para obtener la amina secundaria intermediaria **6**. El compuesto **6** puede acilarse ya sea con un cloruro ácido **7** ($\text{Y} = \text{Cl}$) en un solvente adecuado como DCM o acetonitrilo en presencia de una base tal como base de Hünig, o un ácido carboxílico **7** ($\text{Y} = \text{OH}$) con la ayuda de un reactivo de acoplamiento/activación tal como EDC o TBTU en un solvente tal como DCM, DMF o acetonitrilo a ta en presencia de una base tal como base de Hünig, trietilamina o N-metilmorfolina para obtener los compuestos finales **8** de Fórmula I.

20 El procedimiento para la preparación de compuestos de **Fórmula I** ilustrado en el Esquema 2 comienza por una aminación reductora del metiléster de aminoácido **9** con un derivado de aldehído **5** (en condiciones similares a las descritas anteriormente) para obtener la amina secundaria intermediaria **10** que puede acilarse ya sea por un cloruro ácido **7** ($\text{Y} = \text{Cl}$) en un solvente adecuado como DCM o acetonitrilo en presencia de una base tal como base de Hünig, o un ácido carboxílico **7** ($\text{Y} = \text{OH}$) con la ayuda de un reactivo de acoplamiento/activación tal como EDC o TBTU en un solvente tal como DCM, DMF o acetonitrilo a ta en presencia de una base tal como base de Hünig, trietilamina o N-metilmorfolina para dar el intermedio **11**. La hidrólisis del grupo metiléster por una base tal como

hidróxido de sodio en un solvente tal como metanol a ta conduce al ácido carboxílico intermedio **12**. El ácido **12** puede hacerse reaccionar en una reacción de acilación en condiciones como las descritas anteriormente con un derivado de piperazina N-4-sustituida **2** para obtener los compuestos finales **8** de Fórmula I, o se puede hacer reaccionar el compuesto **12** con 1-Boc-piperazina **13** en una reacción de acilación en condiciones como las descritas anteriormente para dar el intermedio **14**

5

Esquema 2:



14 que está desprotegido en condiciones normales con HCl en dioxano para obtener el precursor de amina **15** que se hace reaccionar o bien en condiciones de aminación reductora con un derivado de aldehído **16** en un solvente tal como DCM o acetonitrilo en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio como el agente reductor para obtener los compuestos finales **17** de Fórmula I, o la amina **15** puede acilarse con el reactivo **18** en condiciones como las descritas anteriormente (según la naturaleza de Y) para obtener los compuestos finales **19** de **Fórmula I**.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan el alcance de la misma. Todas las temperaturas se indican en °C.

Abreviaturas (como se usan en el presente documento):

	ac.	Acuoso/a
10	Boc	terc-butiloxicarbonilo
	Bu	Butilo
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
15	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	ELSD	Detección por propagación de luz evaporativa
	Et	Etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
20	EtOH	Etanol
	Ej.	Ejemplo
	Fmoc	Fluorenilmetoxicarbonilo
	h	Hora/s
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
25	HV	Alto Vacío
	LC-MS	Cromatografía líquida – Espectroscopia de masa
	Me	Metilo
	MeOH	Metanol
	min	Minuto/s
30	MS	Espectroscopia de masa
	PBS	Solución salina tamponada con fosfato
	prep.	Preparatoria/o
	PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
	Cuant.	Cuantitativa
35	TA	Temperatura ambiente
	sat.	Saturado/a
	SK-CC02-A	Complejo 2-(dimetilamino)-ferrocen-1-il-paladio(II)-cloruro Dinorbnilfosfina (Fluka 44696)
	TBTU	Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA	Trietilamina

TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía de capa fina
t_R	Tiempo de retención (en minutos)
UV	Ultra violeta
5 Vis	Visible

Procedimientos generales y Ejemplos:Condiciones de HPLC:

Análíticas: Columna Zorbax 59 SB Aqua, 4,6 x 50 mm de Agilent Technologies. Eluyentes: A: acetonitrilo; B: H₂O + 0,5% TFA. Gradiente: 90% B → 5% B en 2 min. Flujo: 1 mL/min. Detección: UV/Vis + MS.

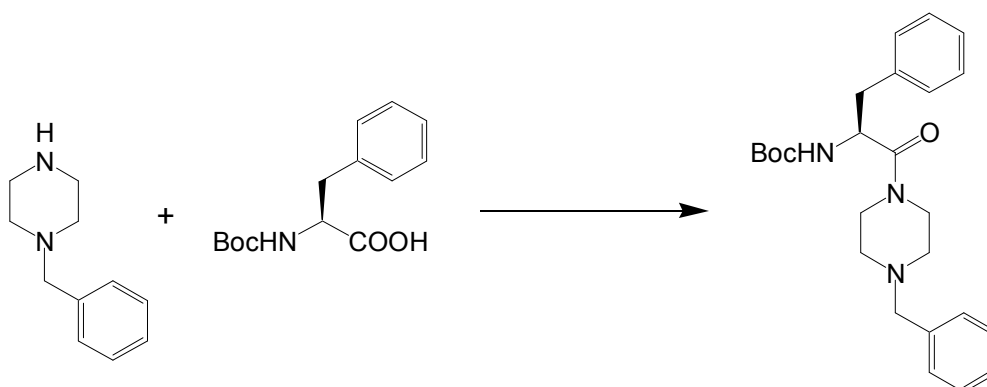
10 Preparatorias: Columna Zorbax SB Aqua, 20 x 500 mm de Agilent Technologies. Eluyente: A: Acetonitrilo; B: H₂O + 0,05% hidróxido de amonio (25% ac.). Gradiente: 80% B → 10% B en 6 min. Flujo: 40 mL/min. Detección: UV + MS, o UV + ELSD.

15 Quirales, analíticas: Columna Regis Whelk, 4,6 x 250 mm, 10 μ m. Eluyente A: EtOH + 0,05% Et₃N. Eluyente B: hexano. Condiciones isocráticas, normalmente 60% B, en 40 min, 1 mL/min. La mezcla isocrática puede variar, dependiendo de los compuestos.

Quirales, preparatorias: Igual que las condiciones analíticas pero en una columna Regis Whelk 01, 50 x 250 mm y un flujo de 100 mL/min.

Ejemplo 1:

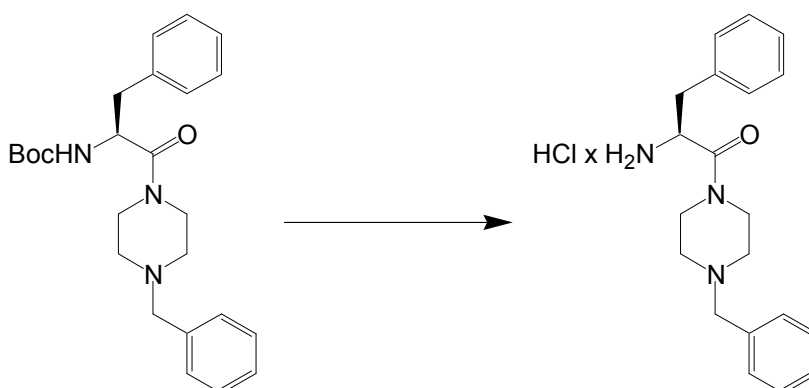
Paso 1:



20

25 Se disolvió ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (3 g, 11,3 mmol) en DMF (100 mL), y se agregó PyBOP (5,9 g, 11,3 mmol) y base de Hünig (3,36 g, 25,99 mmol), y a continuación 1-bencil-piperazina (2 g, 11,3 mmol). Se continuó agitando a ta durante 8 h, y a continuación se agregó EtOAc (400 mL). La mezcla se lavó con HCl ac. 1N (300 mL), solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 4,375 g (91%) de tert-butil éster de ácido [(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico. LC-MS: t_R = 0,80 min; $[M+H]^+$ = 424,34.

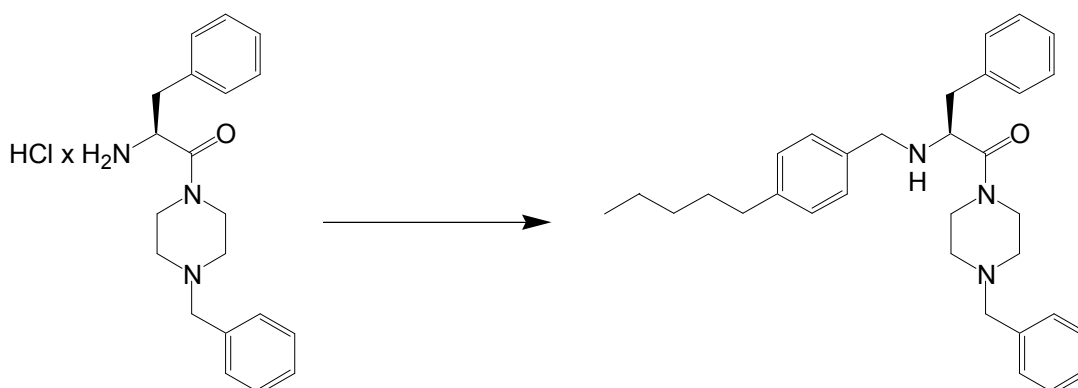
Paso 2:



5

Se disolvió tert-butil éster de ácido [(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (2,5 g, 5,9 mmol) en dioxano (20 mL), y a continuación se agregó HCl 4M en dioxano (30 mL). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se secó bajo HV para obtener 2,2 g (rendimiento cuant.) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida clorhidrato. LC-MS: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 324,26$.

Paso 3:

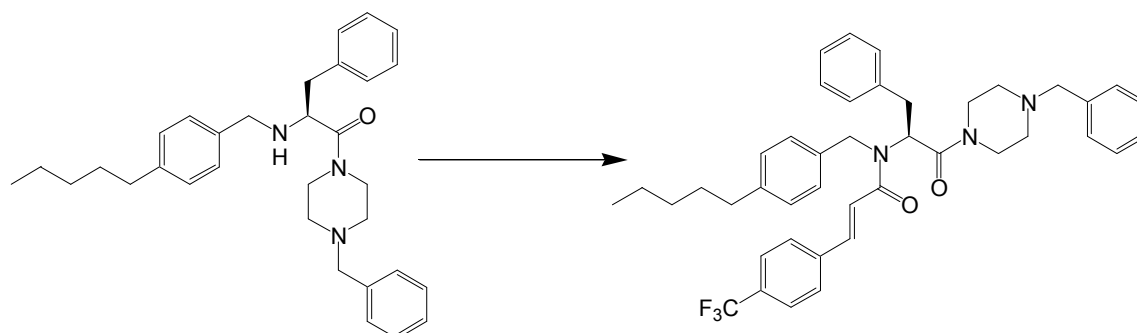


10

Se disolvió N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida clorhidrato (2 g, 5,55 mmol) en metanol (50 mL), y a continuación se agregó trietilamina (0,562 g, 5,55 mmol) y 4-n-pentilbenzaldehído (1,076 g, 6,10 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h, se enfrió a ta y se agregó borohidruro de sodio (0,6 g, 15,8 mmol) en varias porciones en un periodo de 60 min. Se continuó agitando a ta durante 12 h, y a continuación se agregó agua (2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida, al residuo se le agregó agua (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna (silicagel, heptano / EtOAc = 1 / 1) para obtener 906 mg (32 %) de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-2-(4-pentil-bencilamino)-3-fenil-propan-1-ona. LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 484,44$.

15

Paso 4:



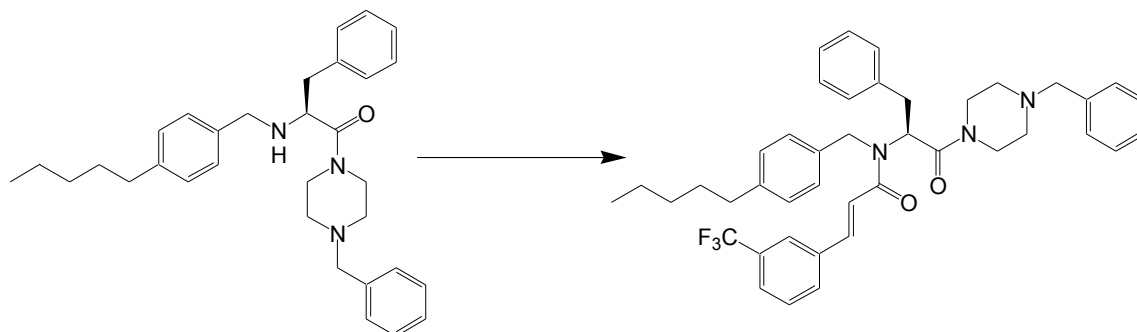
20

En una atmósfera inerte se disolvió ácido trans-4-trifluorometil-cinámico (21,4 mg, 0,099 mmol) en 2 mL de diclorometano y a continuación se agregó 1-cloro-N,N-2-trimetilpropenil amina (16,4 μ L, 0,122 mmol). Se continuó

5 agitando a *ta* durante 1 h. Esta solución se agregó entonces a una solución de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-2-(4-pentil-bencilamino)-3-fenil-propan-1-ona (43,5 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (1 mL) y base de Hünig (39 μ l). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a *ta*, y a continuación se agregó agua (3 mL). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x 2 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (silicagel, heptano / EtOAc = 1 / 1) para obtener 36,1 mg (58%) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: t_R = 1,02 min; $[M+H]^+$ = 682,48.

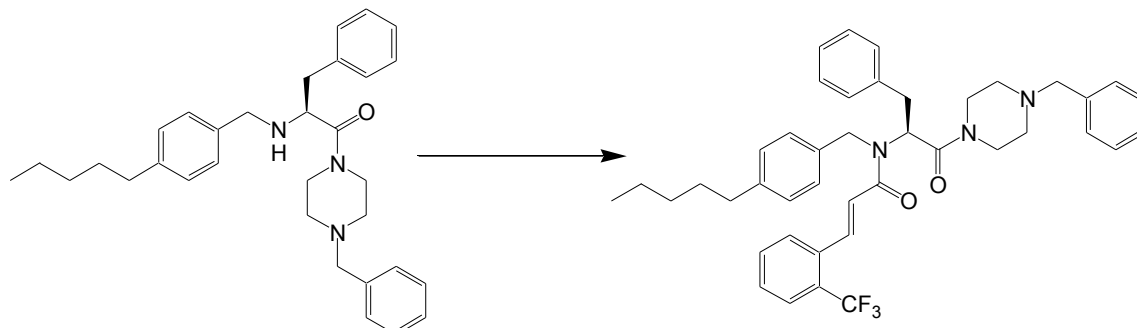
De acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, se podrían preparar los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 2:



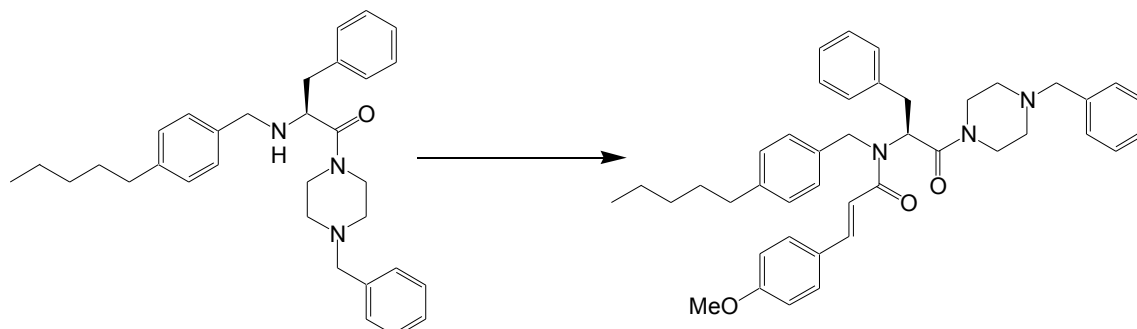
La acilación de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-2-(4-pentil-bencilamino)-3-fenil-propan-1-ona (43,5 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 1 con ácido trans-3-trifluorometil-cinámico (21,4 mg, 0,099 mmol) proporcionó 42,9 mg (69 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: t_R = 1,02 min; $[M+H]^+$ = 682,48.

15 Ejemplo 3:



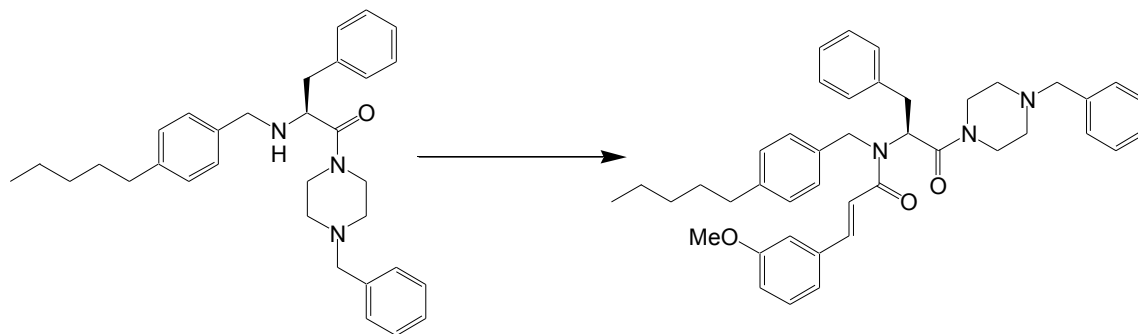
20 La acilación de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-2-(4-pentil-bencilamino)-3-fenil-propan-1-ona (43,5 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 1 con ácido trans-2-trifluorometil-cinámico (21,4 mg, 0,099 mmol) proporcionó 37,6 mg (60 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(2-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: t_R = 1,04 min; $[M+H]^+$ = 682,49.

Ejemplo 4:



La acilación de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-2-(4-pentil-bencilamino)-3-fenil-propan-1-ona (43,5 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 1 con ácido trans-4-metoxi-cinámico (17,6 mg, 0,099 mmol) proporcionó 27,7 mg (48 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 644,50$.

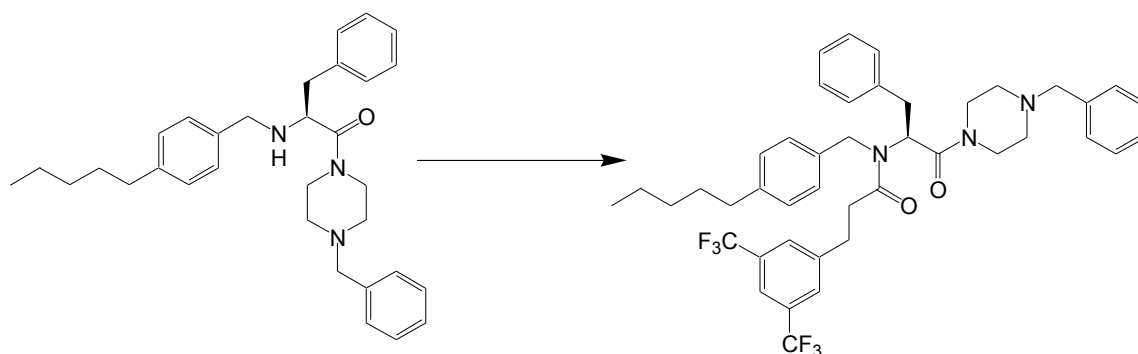
5 Ejemplo 5:



La acilación de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-2-(4-pentil-bencilamino)-3-fenil-propan-1-ona (43,5 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 1 con ácido trans-3-metoxi-cinámico (17,6 mg, 0,099 mmol) proporcionó 31,3 mg (54 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3-metoxi-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 644,50$.

10

Ejemplo 6:

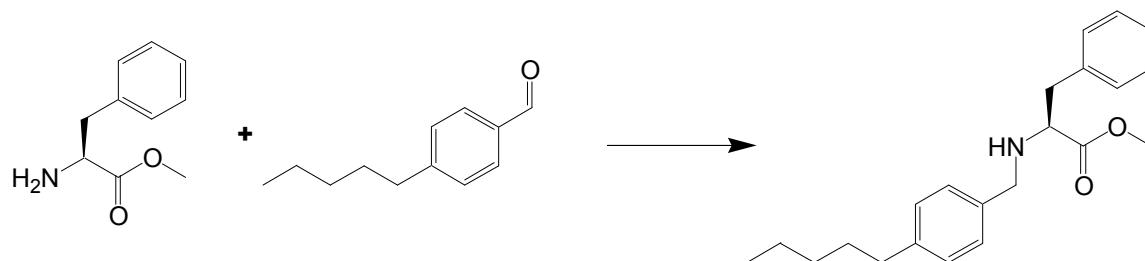


La acilación de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-2-(4-pentil-bencilamino)-3-fenil-propan-1-ona (43,5 mg, 0,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 1 con ácido 3,5-bis-trifluorometil-hidrocinámico (28,33 mg, 0,099 mmol) proporcionó 55,5 mg (82 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-propionamida. LC-MS: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 752,45$.

15

Ejemplo 7:

Paso 1:

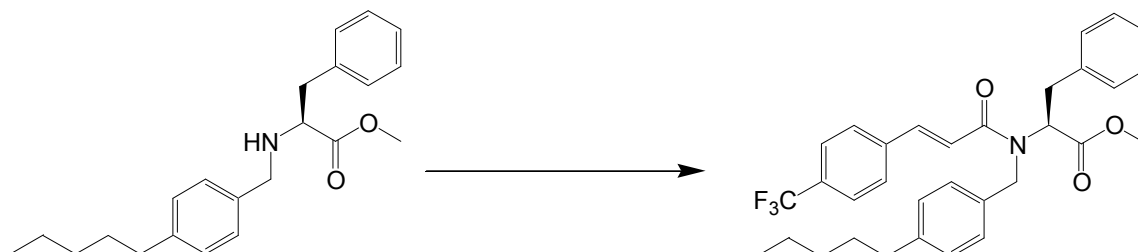


En una atmósfera inerte se disolvió L-fenilalanina metiléster clorhidrato (5 g, 23,2 mmol) en MeOH (100 mL) y a continuación se agregó TEA (3,2 mL, 23,2 mmol) y 4-n-pentilbenzaldehído (4,0 g, 23,2 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 4 h, se enfrió a ta, y a continuación se agregó borohidruro de sodio (1,3 g, 34,8 mmol) en porciones. Se continuó agitando durante 20 min, entonces se agregó hidrogenocarbonato de sodio sat. (ac.) (100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó para obtener 7,35 g (93%) de metil éster de

25

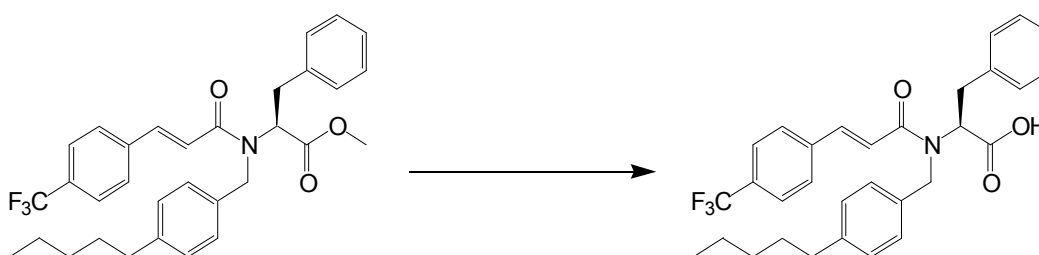
ácido 2-(4-pentil-bencilamino)-(S)-3-fenil-propiónico en forma de un aceite ligeramente amarillo. LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 340,31$.

Paso 2:



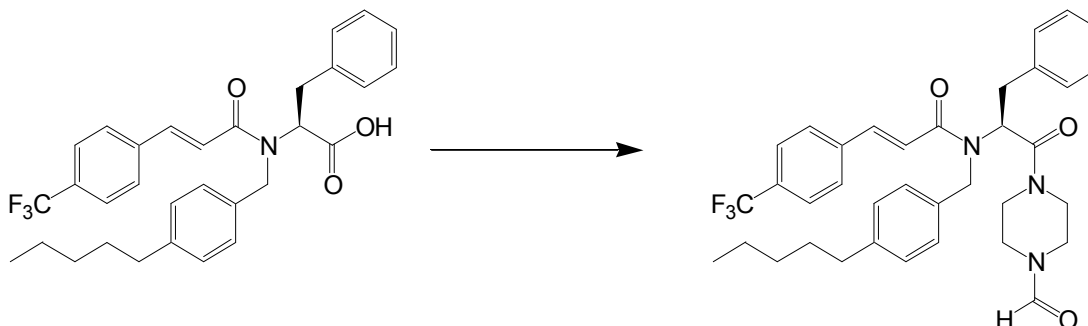
- 5 En una atmósfera inerte se disolvió ácido trans-4-(trifluorometil)-cinámico (6,7 g, 31,2 mmol) en DCM (150 mL) y se agregó lentamente 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (4,7 g, 35,5 mmol) mediante jeringa. Se continuó agitando durante 1 h y a continuación se agregó DIPEA (10,7 mL, 62,6 mmol) y metil éster de ácido 2-(4-pentil-bencilamino)-(S)-3-fenil-propiónico (7,0 g, 20,8 mmol). Se continuó agitando durante 45 min. Se agregó agua (250 mL) y el producto se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó por cromatografía de columna (silicagel, EtOAc / heptano = 1 / 4) para obtener 6,71 g (59 %) de metil éster de ácido 2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propiónico. LC-MS: $t_R = 1,21$ min; $[M+H]^+ = 538,38$.

Paso 3:



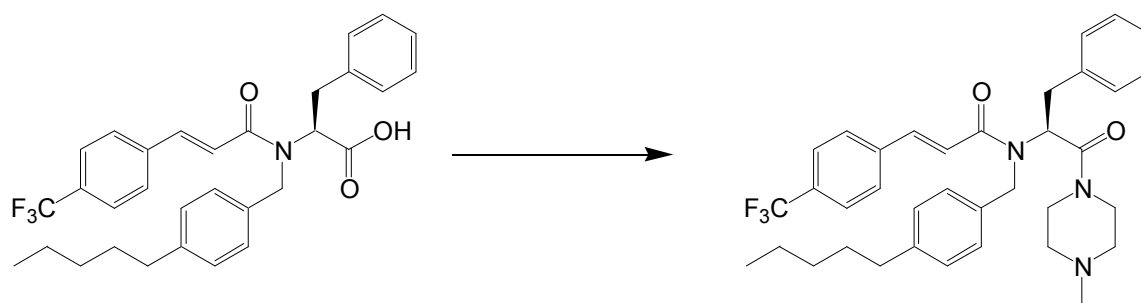
- 15 Se disolvió metil éster de ácido 2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propiónico (6,6 g, 12,3 mmol) en MeOH (150 mL) y se agregó NaOH 1M ac. (25 mL). Se continuó agitando durante 1 h. Se agregó una solución de ácido cítrico 10% hasta que el pH llegó a 6, y a continuación se eliminó el MeOH bajo presión reducida y se agregó NaCl (sólido) para saturar la solución. El producto se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener 6,55 g (rendimiento cuant.) de ácido 2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propiónico. LC-MS: $t_R = 1,16$ min; $[M+H]^+ = 524,38$.

Paso 4:



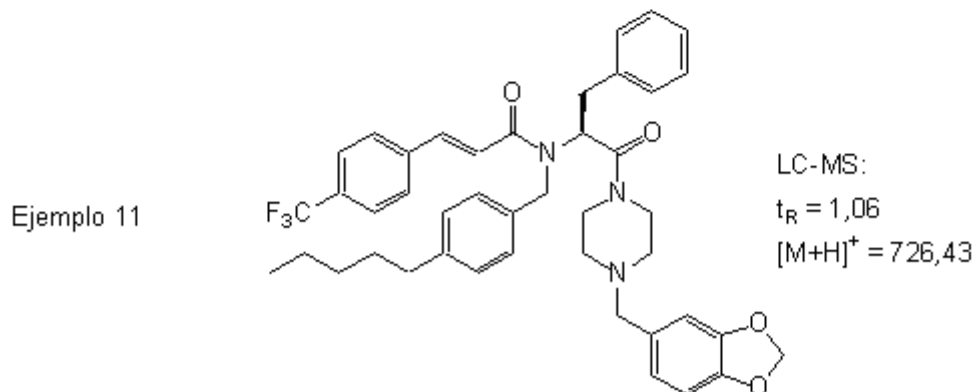
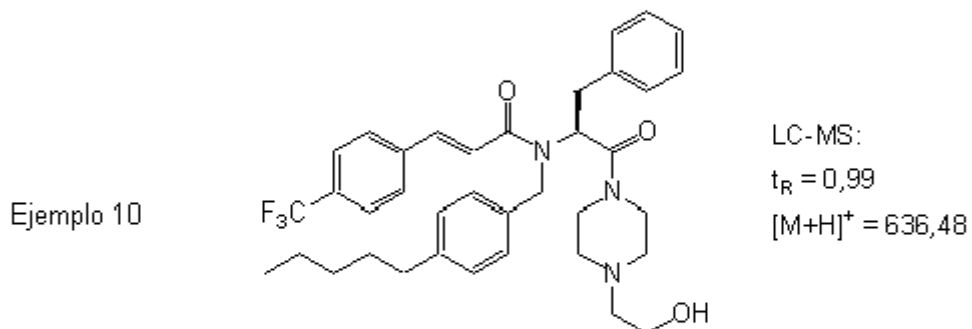
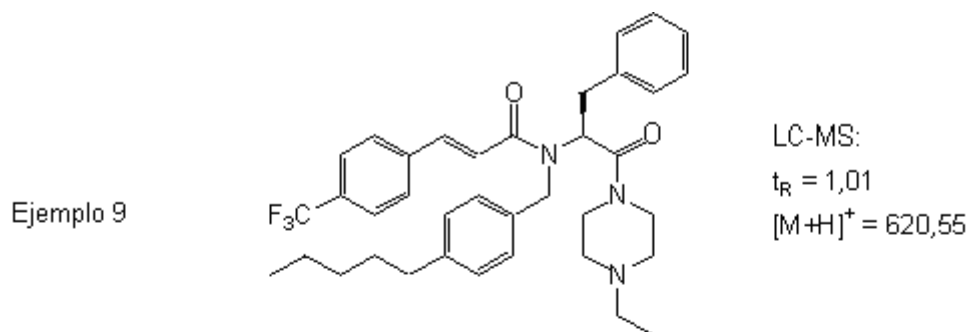
- 25 Se disolvió ácido 2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propiónico (50 mg, 0,095 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml), TBTU (37 mg, 0,115 mmol), DIPEA (37 mg, 0,29 mmol) y se agregó 1-formilpiperazina (12,23 mg, 0,105 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a ta, se filtró y se purificó directamente por HPLC prep. para obtener 32 mg de N-((S)-1-bencil-2-(4-formil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 1,17$ min; $[M+H]^+ = 620,50$.

- 30 Ejemplo 8:



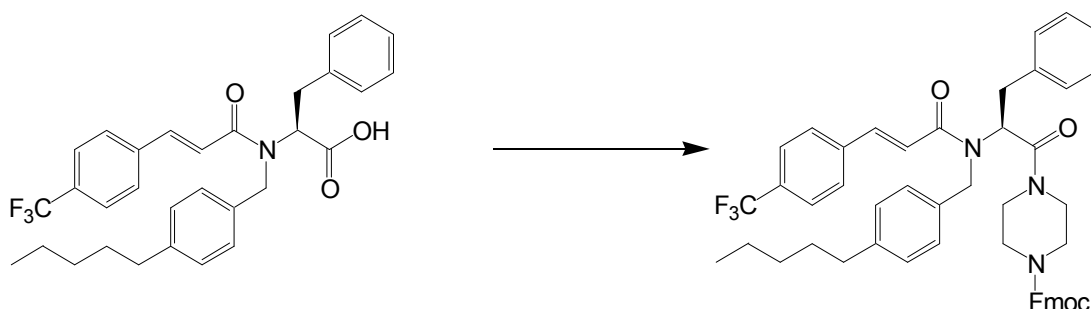
5 Se disolvió ácido 2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propiónico (50 mg, 0,095 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL), TBTU (37 mg, 0,115 mmol), DIPEA (37 mg, 0,29 mmol) y se agregó 1-metilpiperazina (10,6 mg, 0,105 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a ta, se filtró y se purificó directamente por HPLC prep. para obtener 28 mg de N-((S)-1-bencil-2-((4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 606,38$.

Los Ejemplos 9 a 11 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de los Ejemplos 7 y 8:



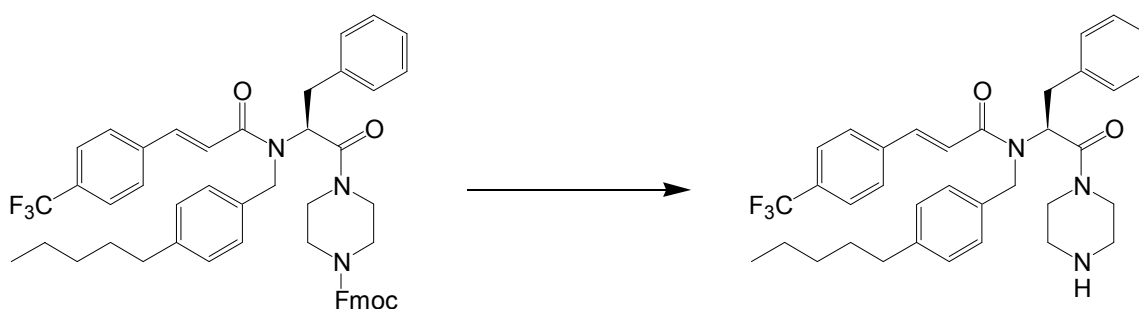
Ejemplo 12:

Paso 1:



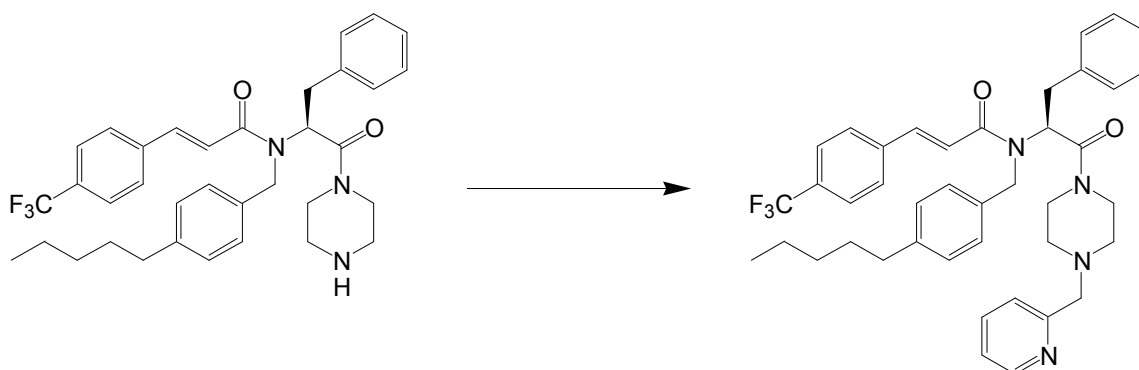
5 Se disolvió ácido 2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propiónico (1,5 g, 2,86 mmol) y TBTU (1,1 g, 3,43 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y DIPEA (1,5 mL, 8,6 mmol) y se agitó a ta durante 5 min, y a continuación se agregó Fmoc-piperazina bromhidrato (1,22 g, 3,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna (silicagel, EtOAc / heptano = 3 / 7) para obtener 1,75 g (75%) de 9H-fluoren-9-
10 ilmetil éster de ácido 4-(2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propionil)-piperazin-1-carboxílico. LC-MS: $t_R = 1,25$ min; $[M+H]^+ = 814,5$.

Paso 2:



15 Se disolvió 9H-fluoren-9-ilmetil éster de ácido 4-(2-((4-pentil-bencil)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-amino)-(S)-3-fenil-propionil)-piperazin-1-carboxílico (1,75 g, 2,15 mmol) en DMF (47,5 mL) y se agregó piperidina (2,5 mL). Se continuó agitando a ta durante 30 min. Se agregó EtOAc (150 mL) y la mezcla se lavó con agua (2 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna (silicagel, MeOH / DCM = 1 / 99) para obtener 1,05 g (82,5 %) de N-((S)-1-bencil-2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 592,19$.

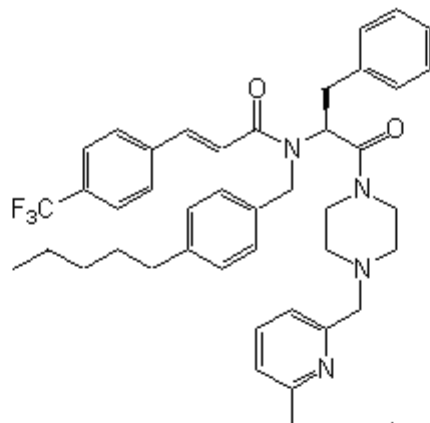
20 Paso 3:



25 Se disolvió N-((S)-1-bencil-2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (50 mg, 0,084 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y piridin-2-carbaldehído (10 mg, 0,092 mmol) y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (26,7 mg, 0,126 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h, se filtró y se purificó directamente por HPLC prep. para obtener 29 mg de N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 683,58$.

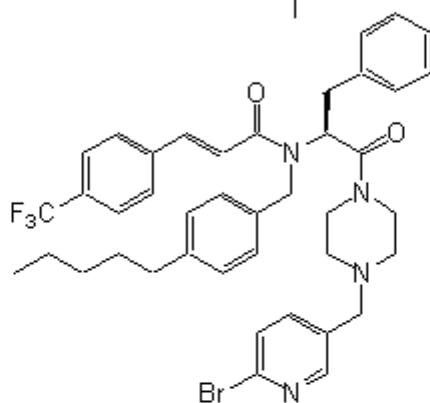
Los Ejemplos 13 a 28 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 12:

Ejemplo 13



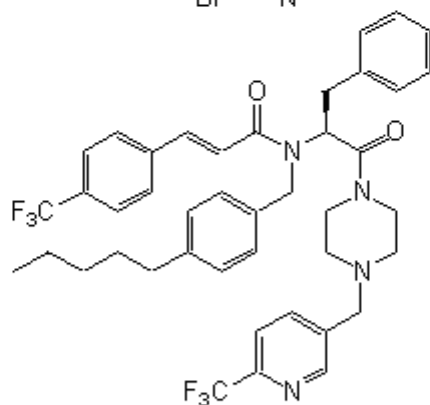
LC-MS:
 $t_R = 1,04$
 $[M+H]^+ = 697,54$

Ejemplo 14



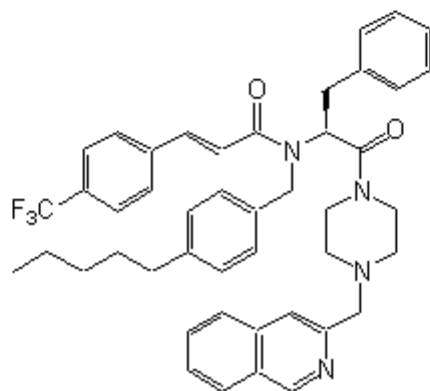
LC-MS:
 $t_R = 1,05$
 $[M+H]^+ = 761,39$

Ejemplo 15



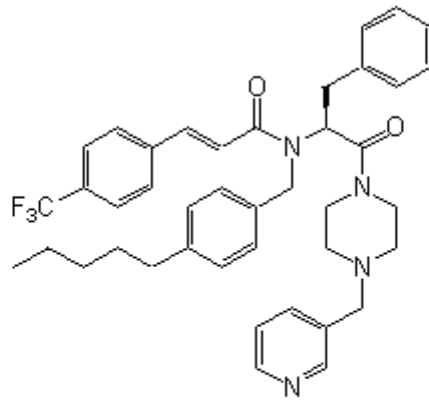
LC-MS:
 $t_R = 1,07$
 $[M+H]^+ = 751,53$

Ejemplo 16



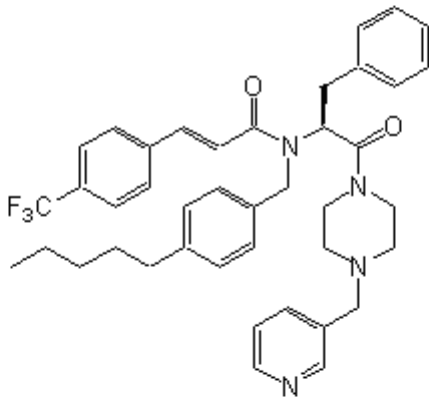
LC-MS:
 $t_R = 1,04$
 $[M+H]^+ = 733,47$

Ejemplo 17



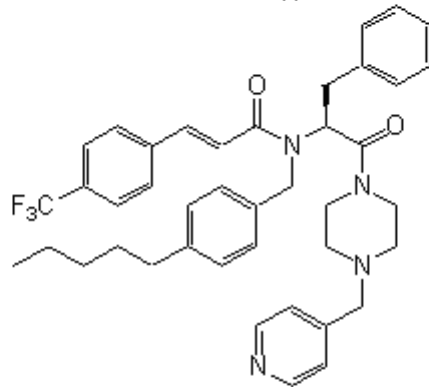
LC-MS:
 $t_R = 1,04$
 $[M+H]^+ = 713,53$

Ejemplo 18



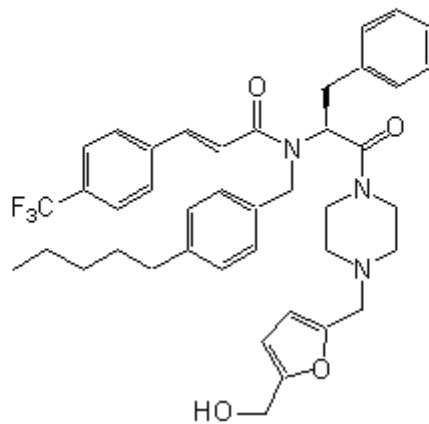
LC-MS:
 $t_R = 1,04$
 $[M+H]^+ = 717,46$

Ejemplo 19



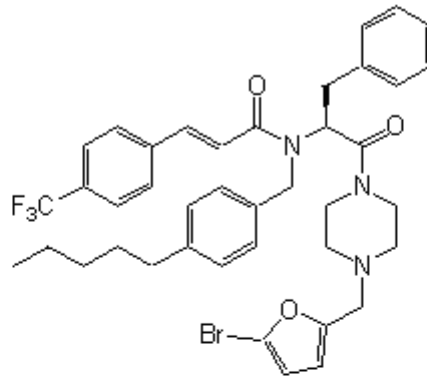
LC-MS:
 $t_R = 1,01$
 $[M+H]^+ = 683,41$

Ejemplo 20



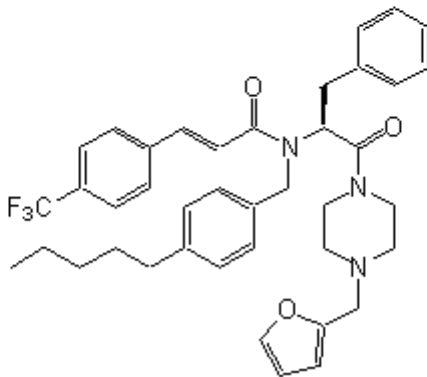
LC-MS:
 $t_R = 1,00$
 $[M+H]^+ = 702,69$

Ejemplo 21



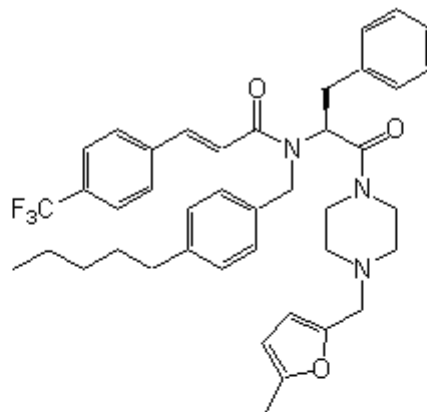
LC-MS:
 $t_R = 1,06$
 $[M+H]^+ = 750,37$

Ejemplo 22



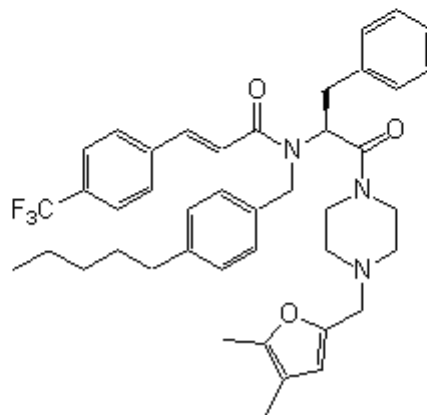
LC-MS:
 $t_R = 1,04$
 $[M+H]^+ = 672,47$

Ejemplo 23



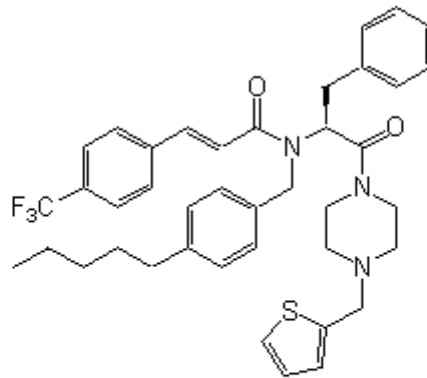
LC-MS:
 $t_R = 1,05$
 $[M+H]^+ = 686,58$

Ejemplo 24



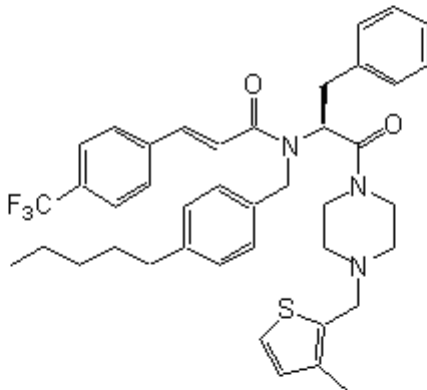
LC-MS:
 $t_R = 1,07$
 $[M+H]^+ = 700,58$

Ejemplo 25



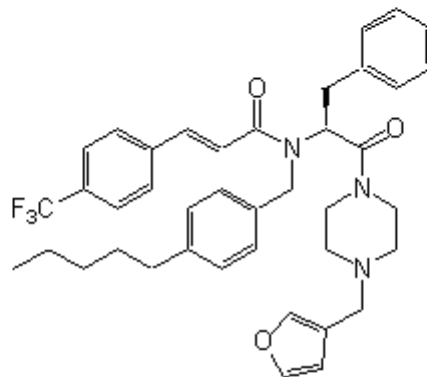
LC-MS:
 $t_R = 1,05$
 $[M+H]^+ = 688,49$

Ejemplo 26



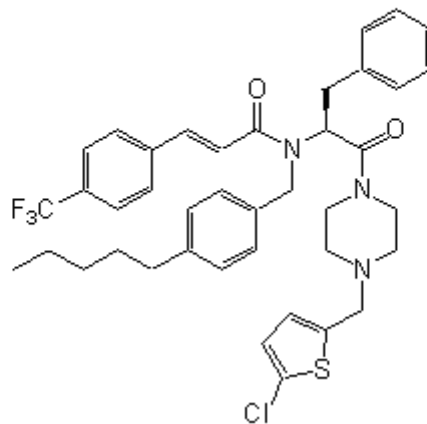
LC-MS:
 $t_R = 1,06$
 $[M+H]^+ = 702,50$

Ejemplo 27



LC-MS:
 $t_R = 1,03$
 $[M+H]^+ = 672,51$

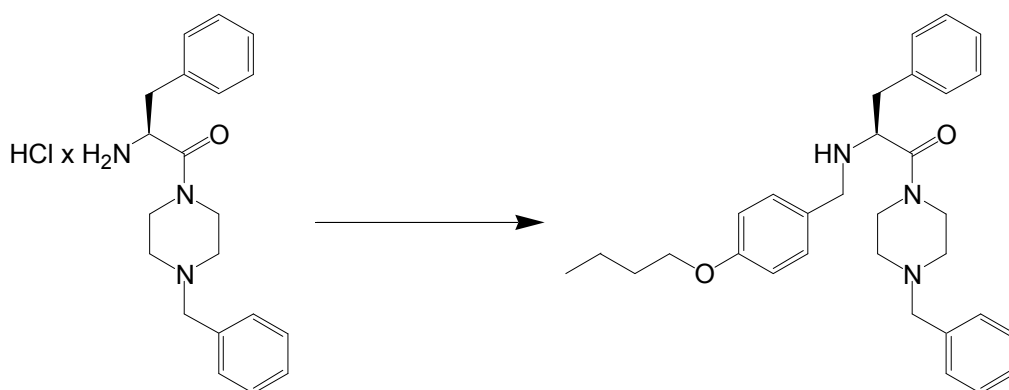
Ejemplo 28



LC-MS:
 $t_R = 1,07$
 $[M+H]^+ = 722,37$

Ejemplo 29:

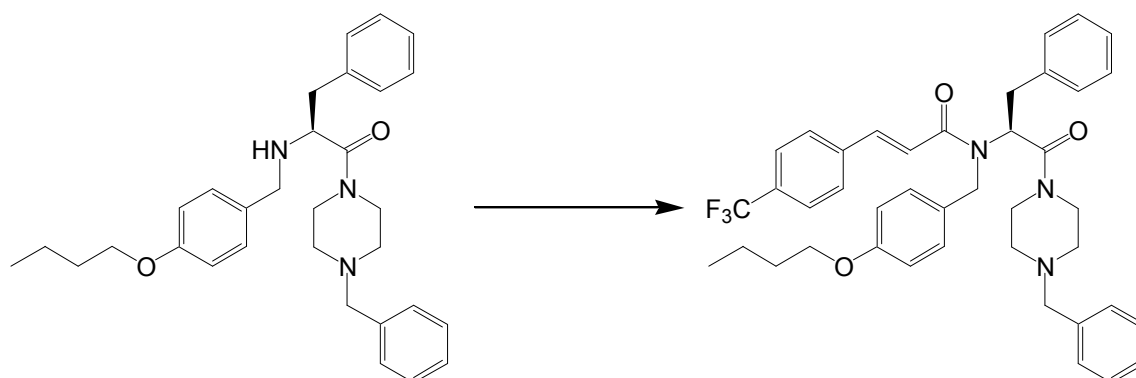
Paso 1:



5

Se disolvió 2-amino-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-propan-1-ona clorhidrato (500 mg, 1,26 mmol) en MeOH (5 mL), DIPEA (359 mg, 2,77 mmol) y se agregó 4-n-butoxibenzaldehído (226 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se volvió a enfriar a ta y a continuación se agregó lentamente borohidruro de sodio (48 mg, 1,26 mmol) en porciones. Se continuó agitando durante 15 min. Se agregó agua (1 mL) y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se tomó en dietiléter (5 mL), se lavó con ácido cítrico ac. 10% (5 mL) y agua (5 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo para obtener 411 mg (67 %) de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-butoxi-bencilamino)-(S)-3-fenil-propan-1-ona. LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+ = 486,43$.

Paso 2:



10

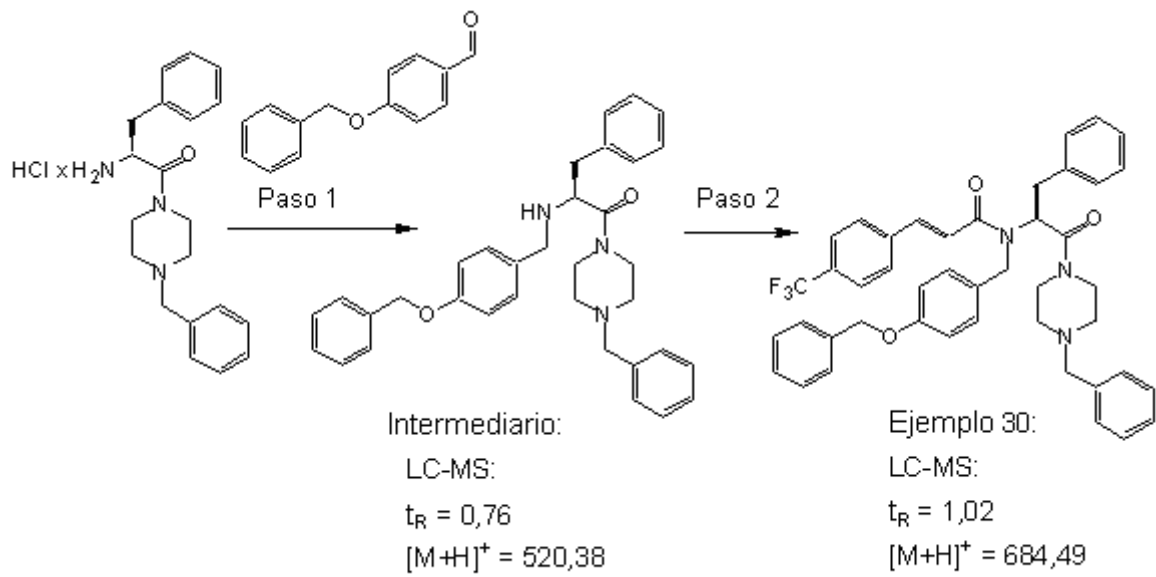
15

En una atmósfera inerte se disolvió ácido trans-4-(trifluorometil)cinámico (28 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 mL) y a continuación se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (19,4 mg, 0,145 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y a continuación se agregó DIPEA (34 mg, 0,26 mmol) y 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-butoxi-bencilamino)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (63 mg, 0,13 mmol). Se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se concentró in vacuo y el residuo se purificó directamente por HPLC prep. para obtener 51 mg (57 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-butoxi-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 684,49$.

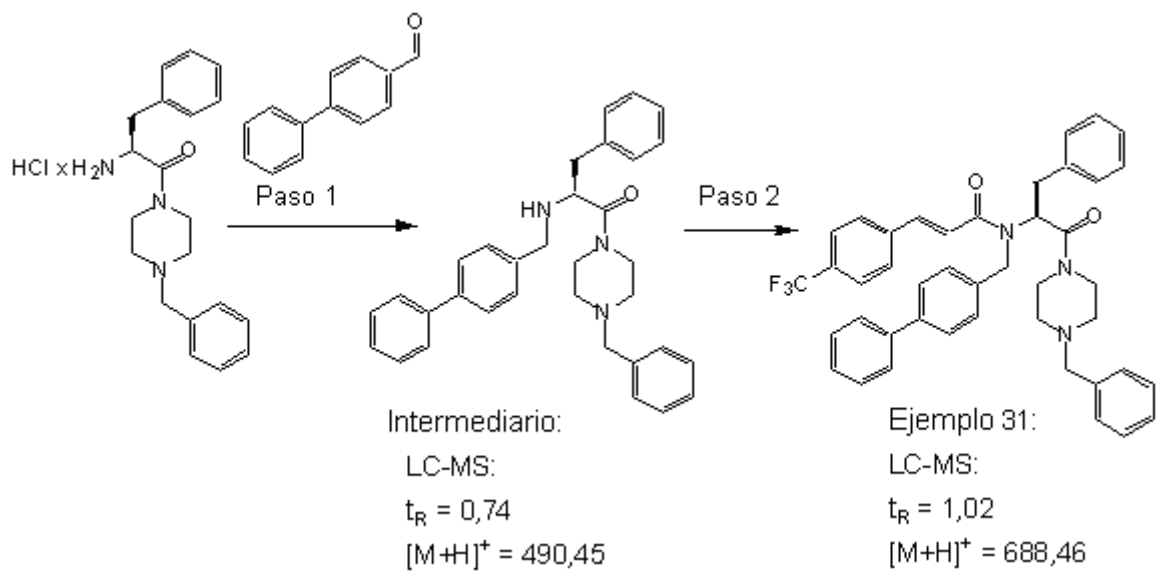
Los siguientes Ejemplos 30 a 46 se prepararon aplicando la misma secuencia de 2 pasos usando distintos aldehídos y ácido trans-4-(trifluorometil)cinámico o bien ácido trans-4-(metoxi)cinámico.

20

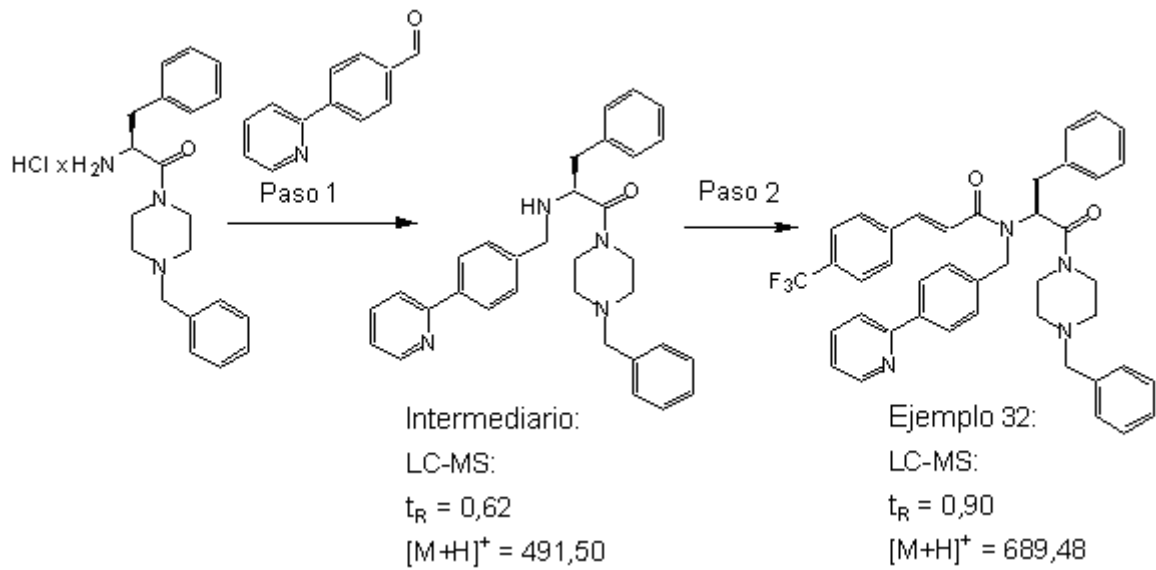
Ejemplo 30:



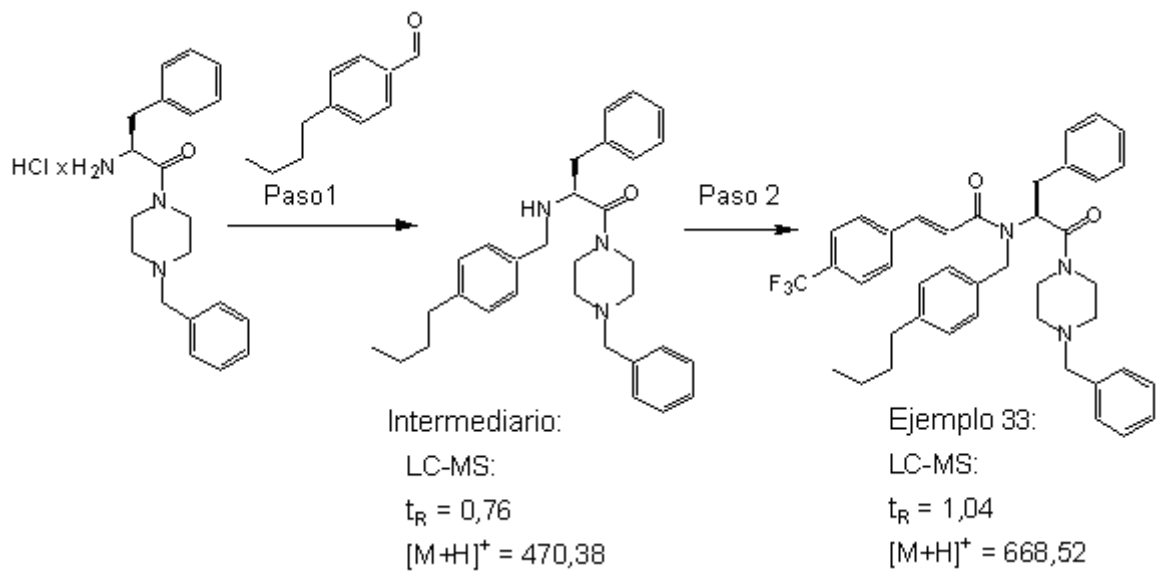
Ejemplo 31:



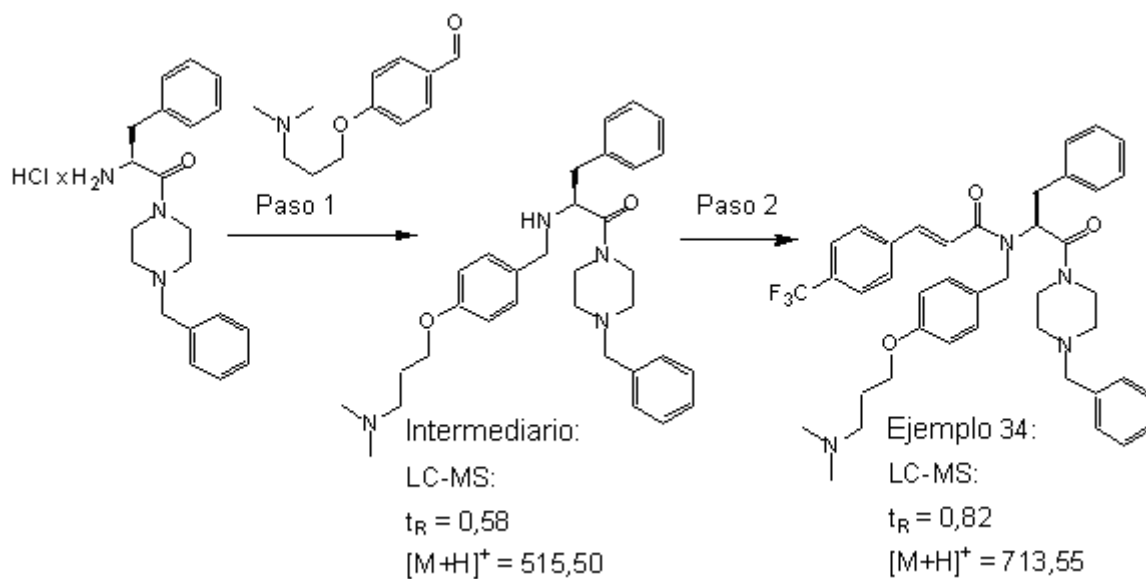
Ejemplo 32:



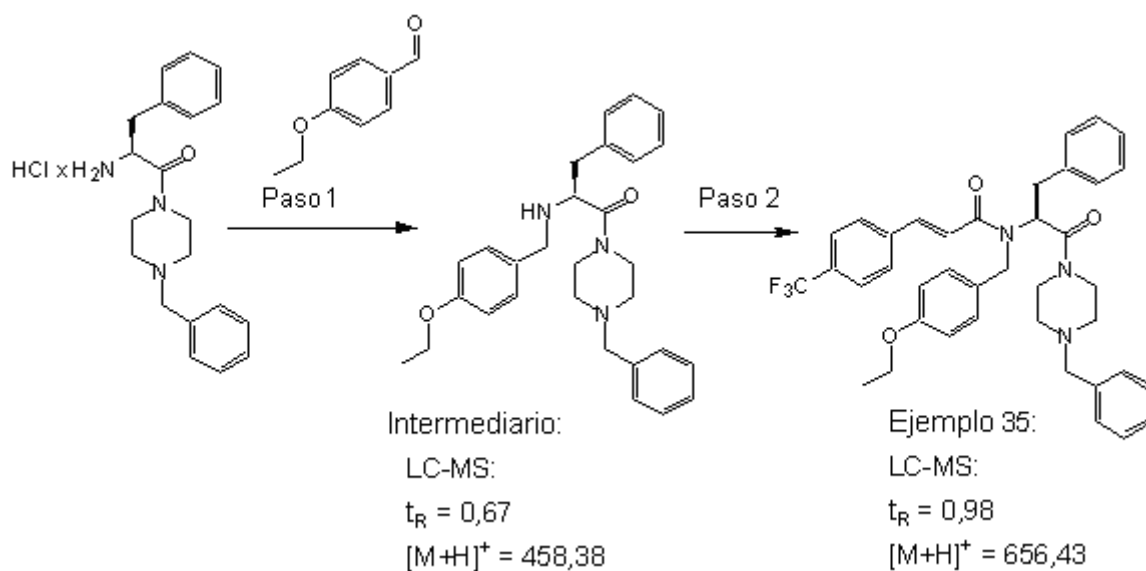
Ejemplo 33:



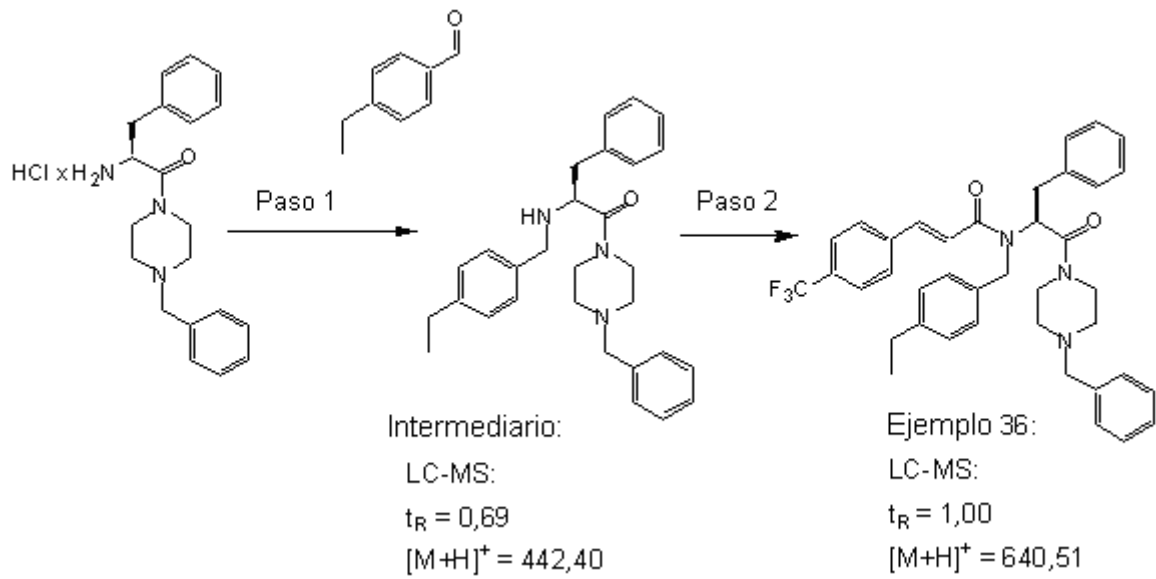
Ejemplo 34:



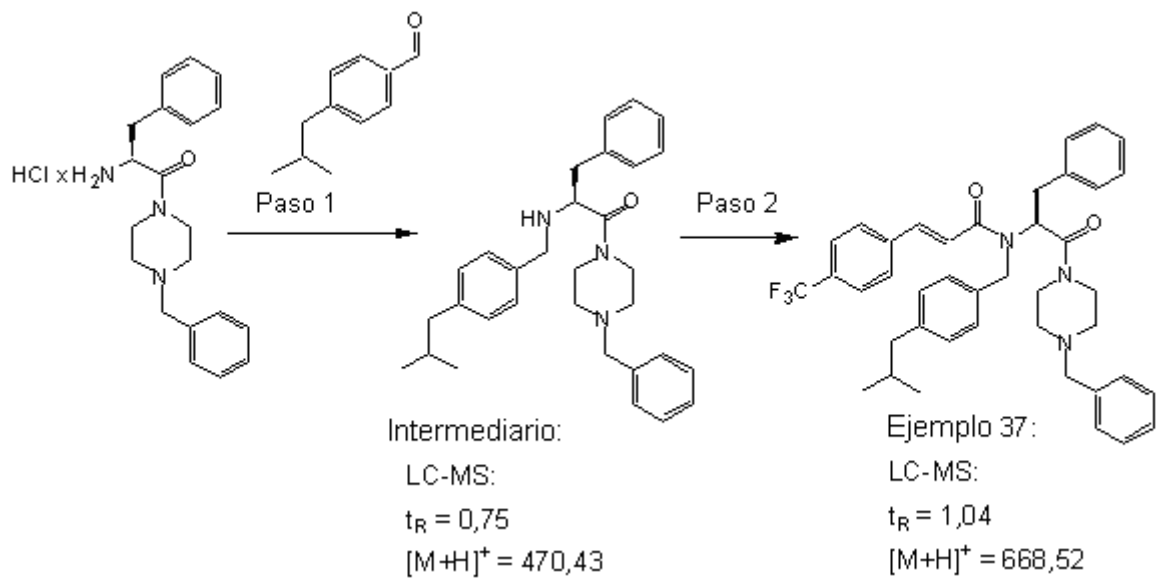
Ejemplo 35:



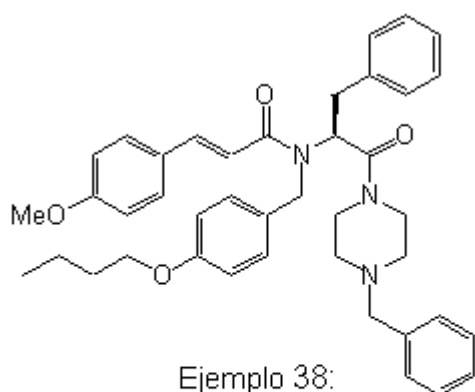
Ejemplo 36:



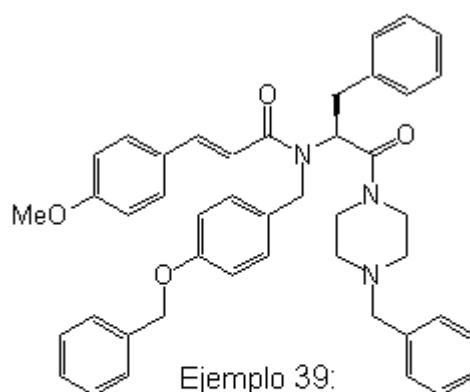
Ejemplo 37:



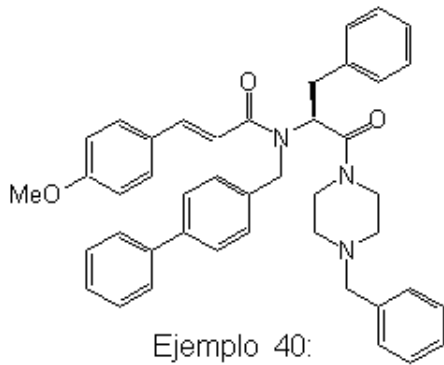
Ejemplos 38 a 43:



Ejemplo 38:
 LC-MS:
 $t_R = 0,99$
 $[M+H]^+ = 646,47$



Ejemplo 39:
 LC-MS:
 $t_R = 0,99$
 $[M+H]^+ = 680,50$

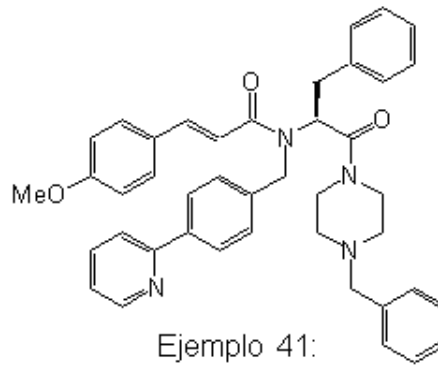


Ejemplo 40:

LC-MS:

$t_R = 0,98$

$[M+H]^+ = 650,40$

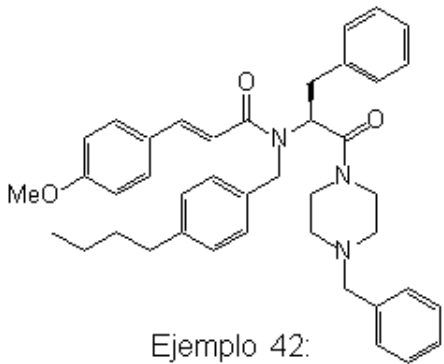


Ejemplo 41:

LC-MS:

$t_R = 0,84$

$[M+H]^+ = 651,52$

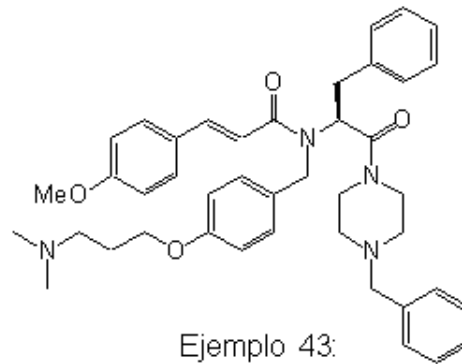


Ejemplo 42:

LC-MS:

$t_R = 1,01$

$[M+H]^+ = 630,50$



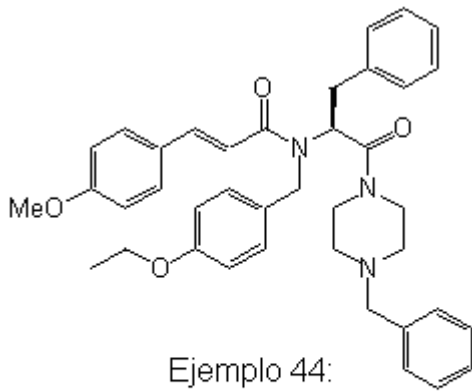
Ejemplo 43:

LC-MS:

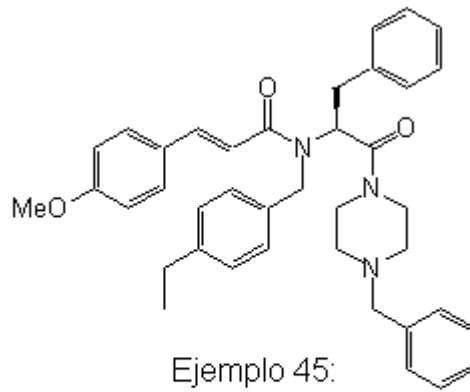
$t_R = 0,78$

$[M+H]^+ = 675,50$

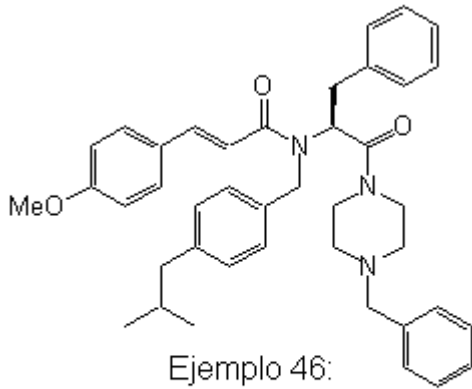
Ejemplos 44 a 46:



Ejemplo 44:
LC-MS:
 $t_R = 0,95$
 $[M+H]^+ = 618,38$

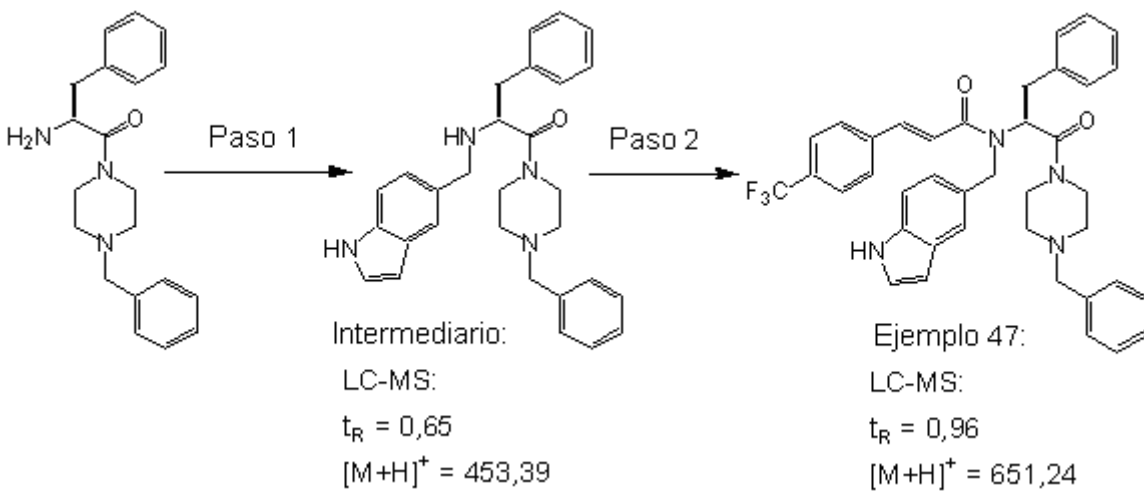


Ejemplo 45:
LC-MS:
 $t_R = 0,97$
 $[M+H]^+ = 602,37$



Ejemplo 46:
LC-MS:
 $t_R = 1,01$
 $[M+H]^+ = 630,51$

Ejemplo 47:



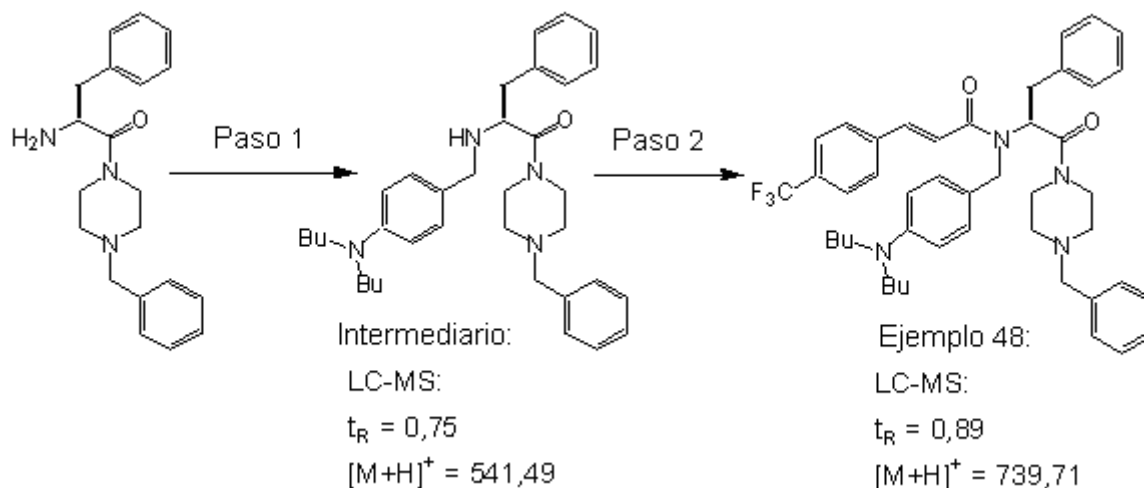
Paso 1:

- 5 En una atmósfera inerte se disolvió indol-5-carboxaldehído (108 mg, 0,75 mmol) y 2-amino-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (162 mg, 0,50 mmol) en MeOH seco (4,0 mL) y se llevó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y a continuación se agregó lentamente borohidruro de sodio (28 mg, 0,75 mmol). Se continuó agitando durante 1 h. Se agregó agua (1 mL) a la mezcla de reacción y a continuación se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo para obtener 200 mg (80 %) de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-(S)-3-fenil-propan-1-ona. LC-MS: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+ = 453,39$.

Paso 2:

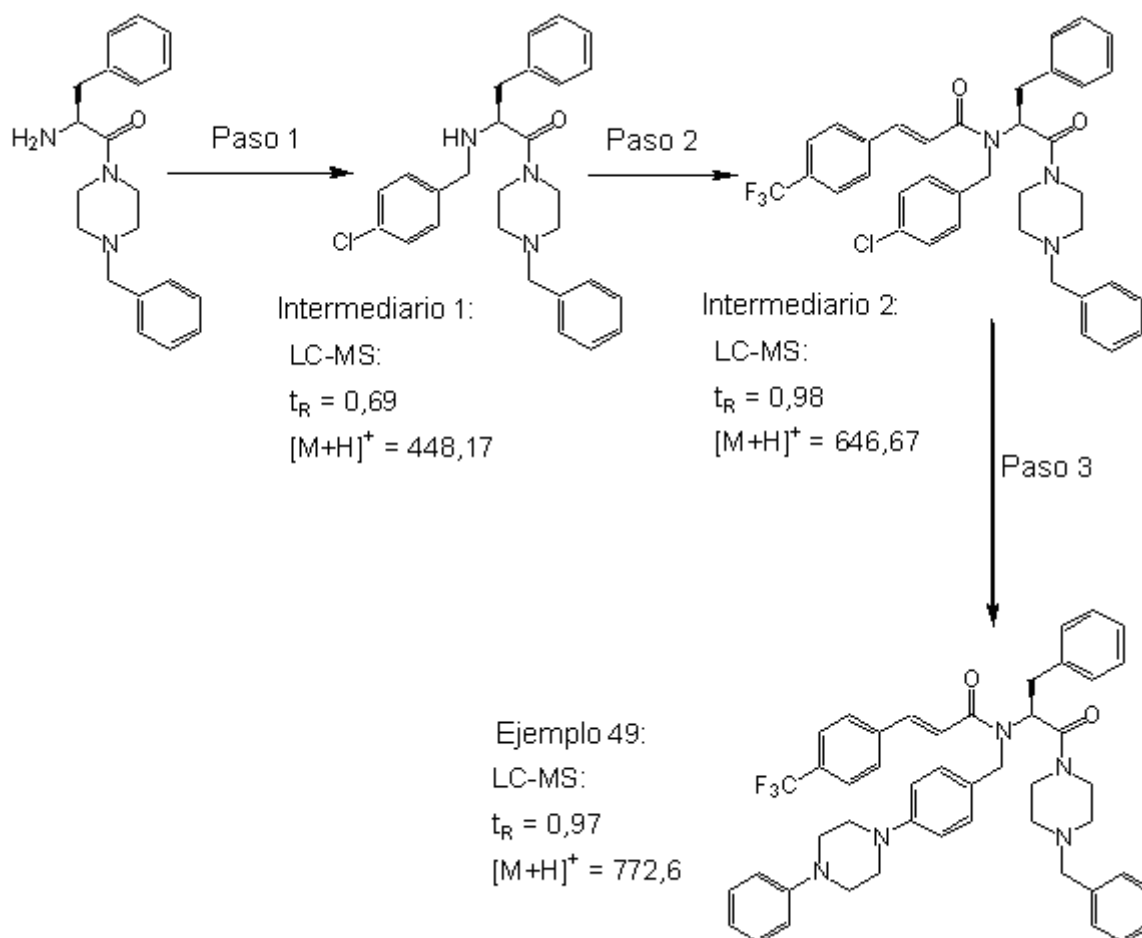
- 10 En una atmósfera inerte se disolvió ácido trans-4-(trifluorometil)cinámico (34 mg, 0,156 mmol) en DCM (3 mL) y se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (24 mg, 0,182 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se agregó 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[(1H-indol-5-ilmetil)-amino]-(S)-3-fenil-propan-1-ona (59 mg, 0,13 mmol). Se continuó agitando a ta durante 3 h. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó directamente por HPLC prep. para obtener 33 mg (39 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(1H-indol-5-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 651,24$.

Ejemplo 48:



El compuesto de Ejemplo 48 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 47, reemplazando en el paso 1 el indol-5-carboxaldehído por 4-n-dibutilaminobenzaldehído.

- 20 Ejemplo 49:



Paso 1:

De acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para el paso de aminación reductora, se convirtió 2-amino-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (1,4 g, 3,53 mmol) en 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-bencilamino)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (1,56 g, 99 %). LC-MS: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+ = 448,17$.

Paso 2:

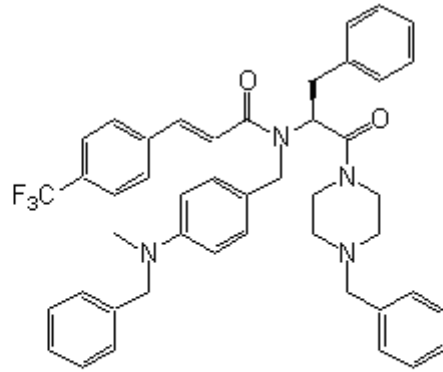
De acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la acilación con 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina como el reactivo de activación, se convirtió 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-bencilamino)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (1,43 g, 3,20 mmol) en N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-cloro-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (1,63 g, 79 %). LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 646,67$.

Paso 3:

Se disolvió 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-bencilamino)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (830 mg, 1,21 mmol), 1-fenil-piperazina (208 mg, 1,21 mmol) y tert.-butóxido de sodio (301 mg, 3,04 mmol) en dioxano (20 mL) y se desgasificó durante 5 min con gas N_2 . Se continuó agitando a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a $80^\circ C$ y se agregó SK-CC02-A (37 mg, 0,061 mmol) disuelto en dioxano (5 mL) mediante jeringa. La mezcla se calentó a $110^\circ C$ durante 2 h, se volvió a enfriar a ta y a continuación se agregó agua (100 mL). El producto se extrajo por EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna (silicagel, heptano / EtOAc = 1 / 1) para obtener 246 mg (26 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-cloro-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 772,71$.

Los Ejemplos 50 a 56 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 49:

Ejemplo 50:

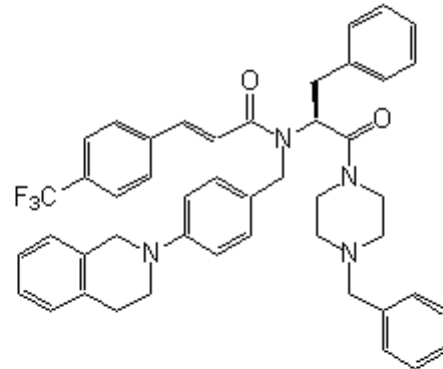


LC-MS:

$t_R = 0,99$

$[M+H]^+ = 731,85$

Ejemplo 51:

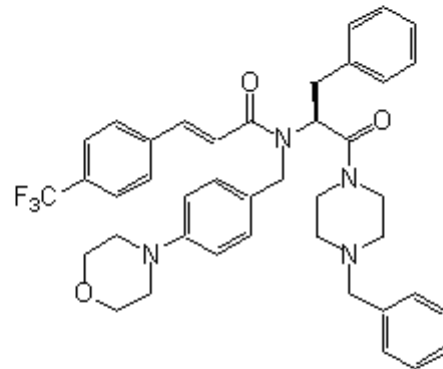


LC-MS:

$t_R = 0,99$

$[M+H]^+ = 743,59$

Ejemplo 52:

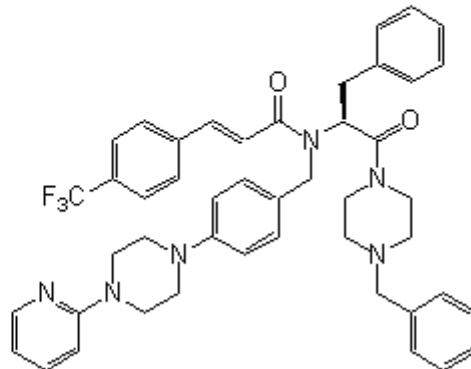


LC-MS:

$t_R = 0,92$

$[M+H]^+ = 697,56$

Ejemplo 53:

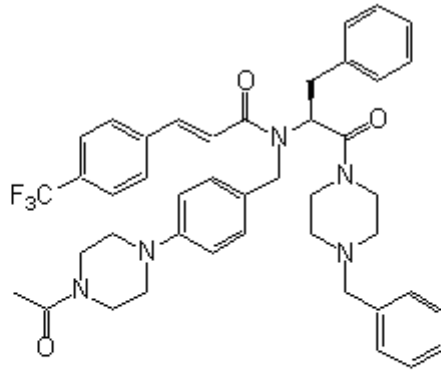


LC-MS:

$t_R = 0,81$

$[M+H]^+ = 773,59$

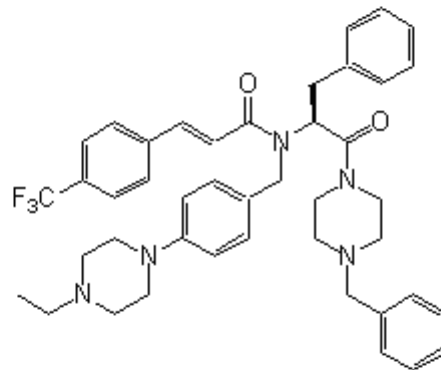
Ejemplo 54:



LC-MS:

 $t_R = 0,92$ $[M+H]^+ = 738,34$

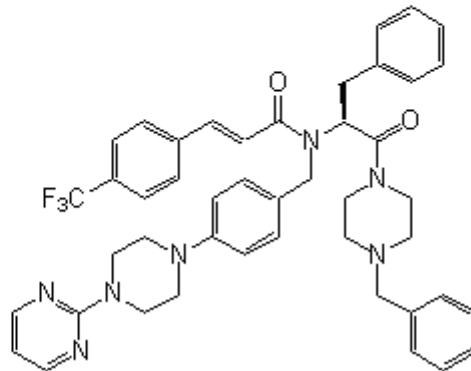
Ejemplo 55:



LC-MS:

 $t_R = 0,82$ $[M+H]^+ = 724,39$

Ejemplo 56:

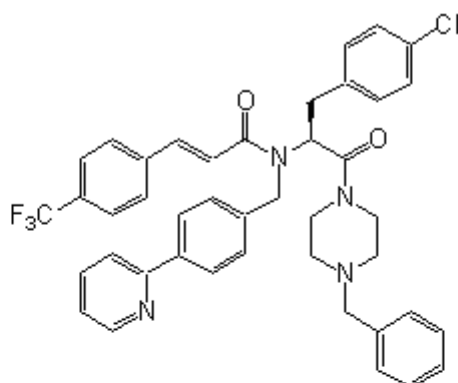


LC-MS:

 $t_R = 0,97$ $[M+H]^+ = 774,38$

Los Ejemplos 57 a 64 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de Ejemplo 1 reemplazando Boc-L-fenilalanina por el respectivo Boc-L-aminoácido, excepto en el Ejemplo 61 donde se usó aminoácido racémico Boc-protégido:

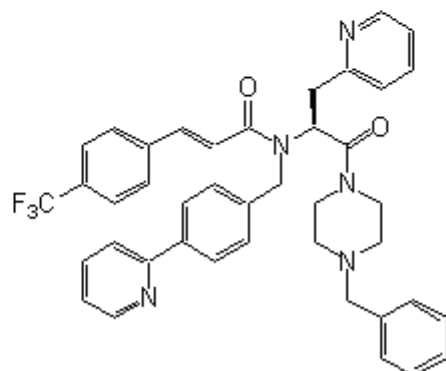
Ejemplo 57:



LC-MS:

 $t_R = 0,90$ $[M+H]^+ = 723,43$

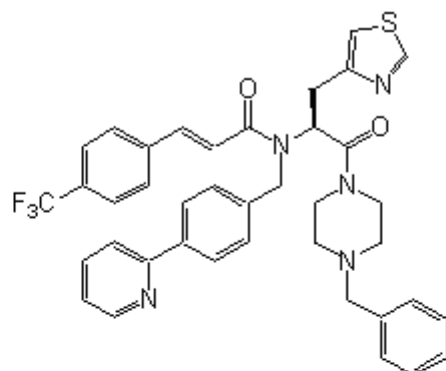
Ejemplo 58:



LC-MS:

 $t_R = 0,77$ $[M+H]^+ = 690,47$

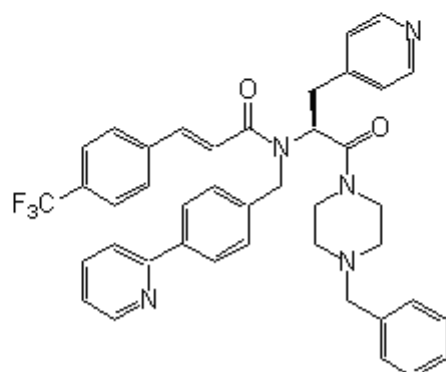
Ejemplo 59:



LC-MS:

 $t_R = 0,83$ $[M+H]^+ = 696,41$

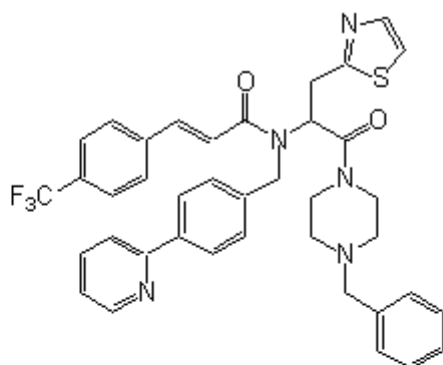
Ejemplo 60:



LC-MS:

 $t_R = 0,75$ $[M+H]^+ = 690,3$

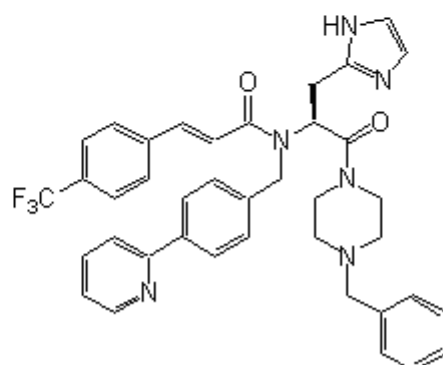
Ejemplo 61:



LC-MS:

 $t_R = 0,84$ $[M+H]^+ = 696,30$

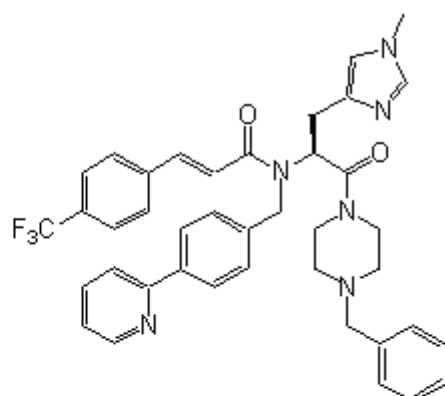
Ejemplo 62:



LC-MS:

 $t_R = 0,73$ $[M+H]^+ = 679,7$

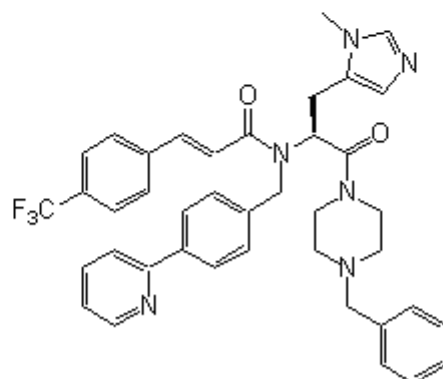
Ejemplo 63:



LC-MS:

 $t_R = 0,74$ $[M+H]^+ = 693,70$

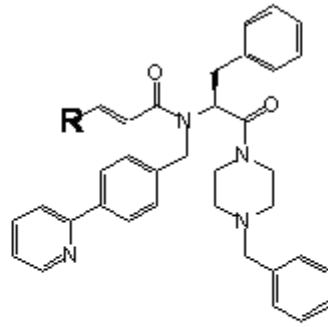
Ejemplo 64:



LC-MS:

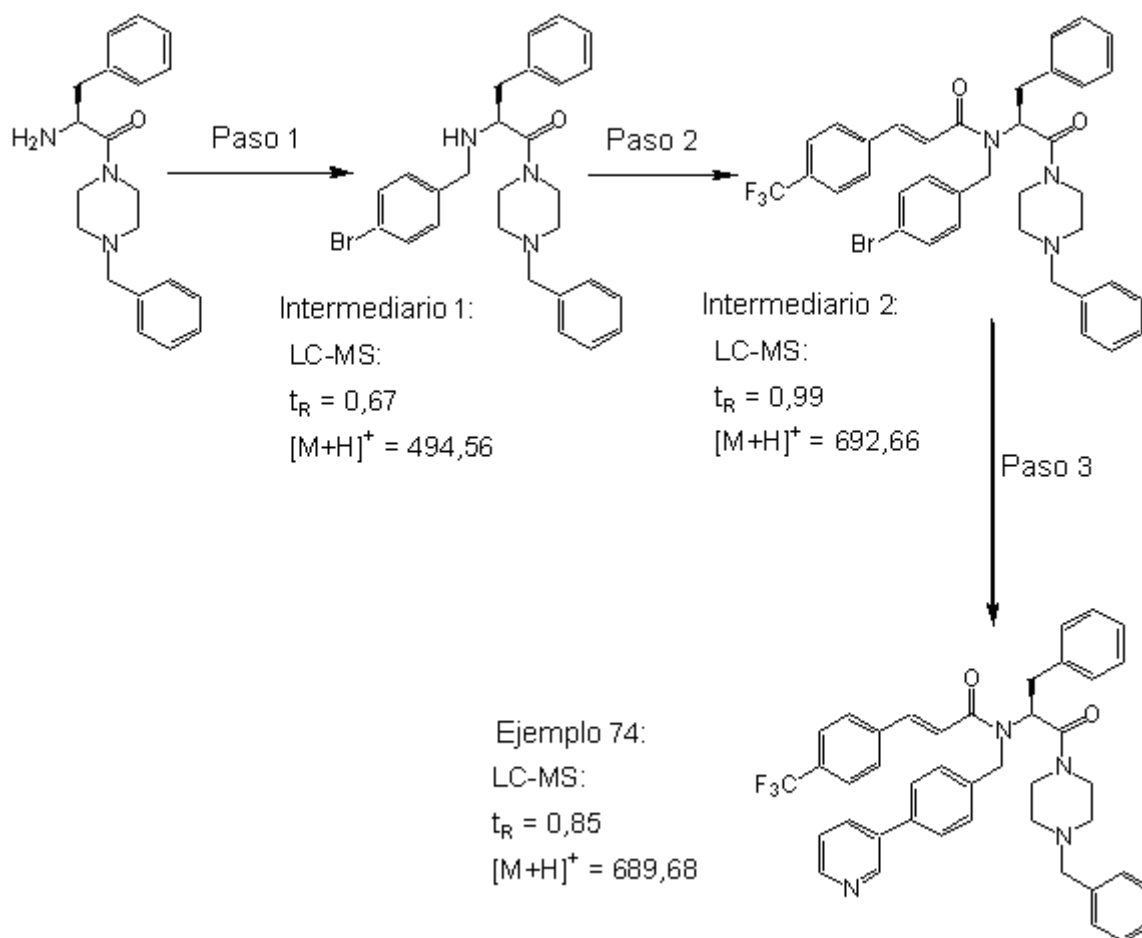
 $t_R = 0,74$ $[M+H]^+ = 693,70$

Los Ejemplos 65 a 73 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente:



<p>R</p> <p>LC-MS</p>						
<p>Ej. No.:</p> <p>$t_R =$</p> <p>$[M+H]^+ =$</p>	65 0,81 621,57	66 0,82 639,59	67 0,84 701,44	68 0,83 635,57	69 0,81 711,55	70 0,81 681,59
<p>R</p> <p>LC-MS</p>						
<p>Ej. No.:</p> <p>$t_R =$</p> <p>$[M+H]^+ =$</p>	71 0,91 707,44	72 0,90 707,31	73 0,85 669,37			

Ejemplo 74:



Paso 1:

Se realizó de acuerdo con la descripción del Ejemplo 49, Paso 1: se obtuvo 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-bromo-bencilamino)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (1,25 g, rendimiento cuant., LC-MS: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 494,56$) a partir de 2-amino-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (1,0 g, 2,55 mmol) y p-bromo-benzaldehído (706 mg, 3,82 mmol).

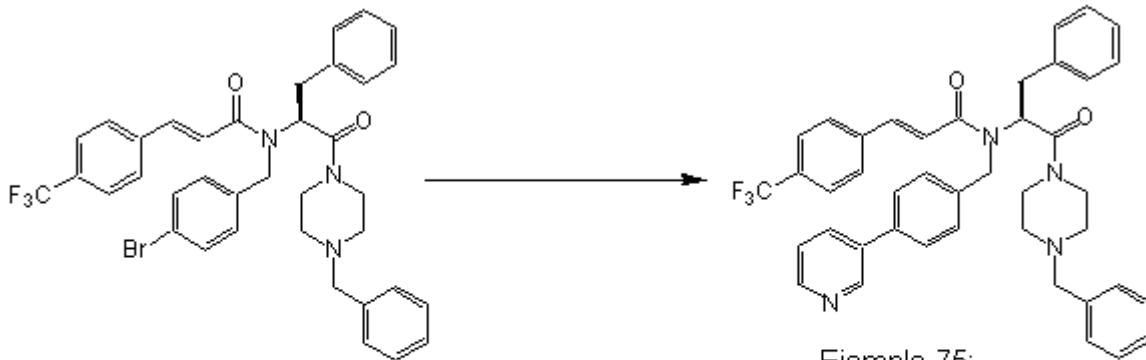
Paso 2:

Se realizó de acuerdo con la descripción del Ejemplo 49, Paso 2: se obtuvo N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-bromo-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (0,80 g, 40 %, LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 692,66$) a partir de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-bromo-bencilamino)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (1,4 g, 2,84 mmol) y ácido trans-4-(trifluorometil)cinámico (1,33 g, 5,68 mmol).

Paso 3:

En una atmósfera inerte se disolvió N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-bromo-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (60 mg, 0,087 mmol) en tolueno (0,5 mL) y a continuación se agregó ácido 3-piridinborónico (11 mg, 0,087 mmol), solución de carbonato de potasio 2M (0,5 mL) e iso-propanol (0,5 mL). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min y se calentó a 100°C y a continuación se agregó tetrakis-(trifenilfosfin)paladio (3 mg, 0,003 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 110°C, se enfrió a ta nuevamente y se agregó agua (1 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta secarse y el residuo se purificó por HPLC prep. para obtener 21 mg (35 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-3-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 689,68$.

Ejemplo 75:



Ejemplo 75:

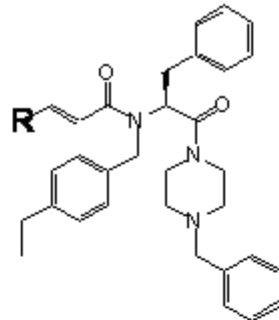
LC-MS:

$t_R = 0,83$

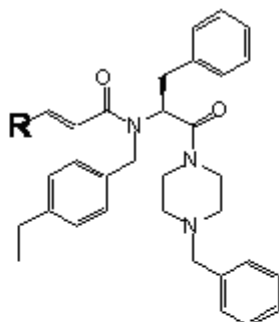
$[M+H]^+ = 689,7$

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 74, Paso 3, se obtuvo N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-3-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (13 mg, 20 %, LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 689,7$) a partir de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-bromo-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (60 mg, 0,087 mmol) y ácido 4-piridinborónico (11 mg, 0,087 mmol).

Los Ejemplos 76 a 102 se obtuvieron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 1:

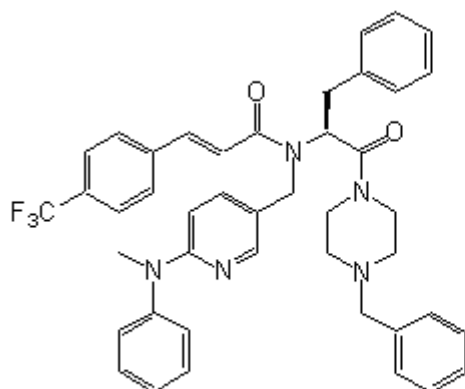


R						
LC-MS						
Ej. No.:	76	77	78	79	80	81
$t_R =$	0,96	0,98	0,97	1,00	0,98	0,93
$[M+H]^+ =$	586,49	652,41	620,3	630,35	616,38	666,55
R						
LC-MS						
Ej. No.:	82	83	84	85	86	87
$t_R =$	0,95	1,00	1,02	0,95	0,96	1,00
$[M+H]^+ =$	616,54	658,31	658,28	602,78	590,63	630,36



R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	88 0,97 586,46	89 0,97 712,38	90 0,97 652,42	91 0,98 500,54	92 0,96 572,48	93 0,95 608,51
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	94 0,99 670,41	95 0,95 590,48	96 0,96 632,54	97 1,01 658,31	98 1,00 658,47	99 0,96 608,51
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	100 0,98 652,66	101 0,97 586,49	102 0,98 640,48			

El Ejemplo 103 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112:



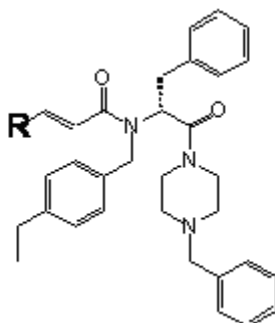
Ejemplo 103:

LC-MS:

$t_R = 0,87$

$[M+H]^+ = 718,34$

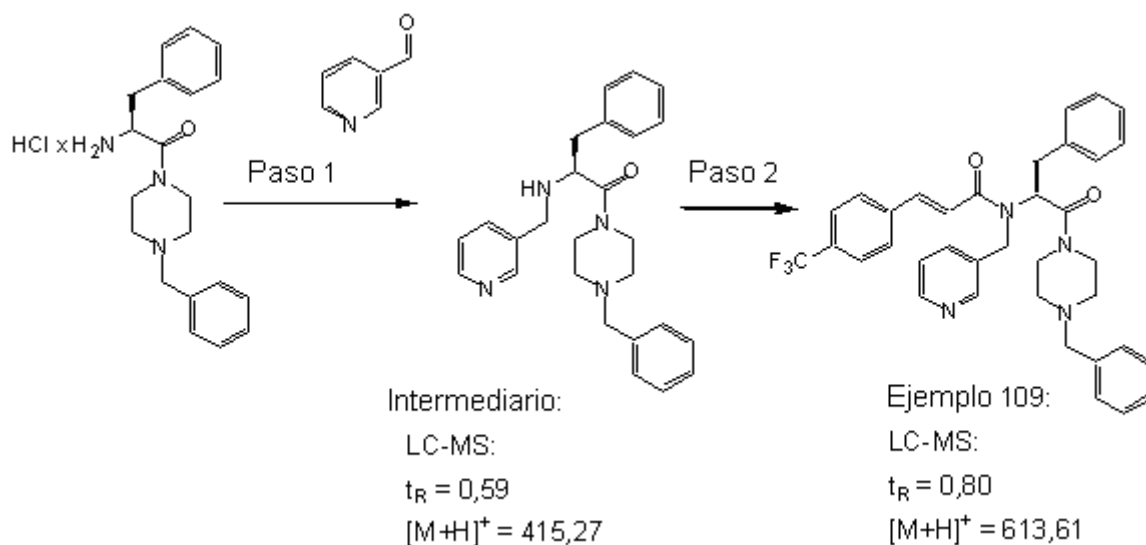
Los Ejemplos 104 a 108 se obtuvieron de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 1 usando D-fenilalanina como material inicial:



R						
LC-MS						
Ej. No.:	104	105	106	107	108	
$t_R =$	1,01	0,99	1,00	0,96	1,00	
$[M+H]^+ =$	630,36	616,38	658,35	620,32	658,34	

5

Ejemplo 109:



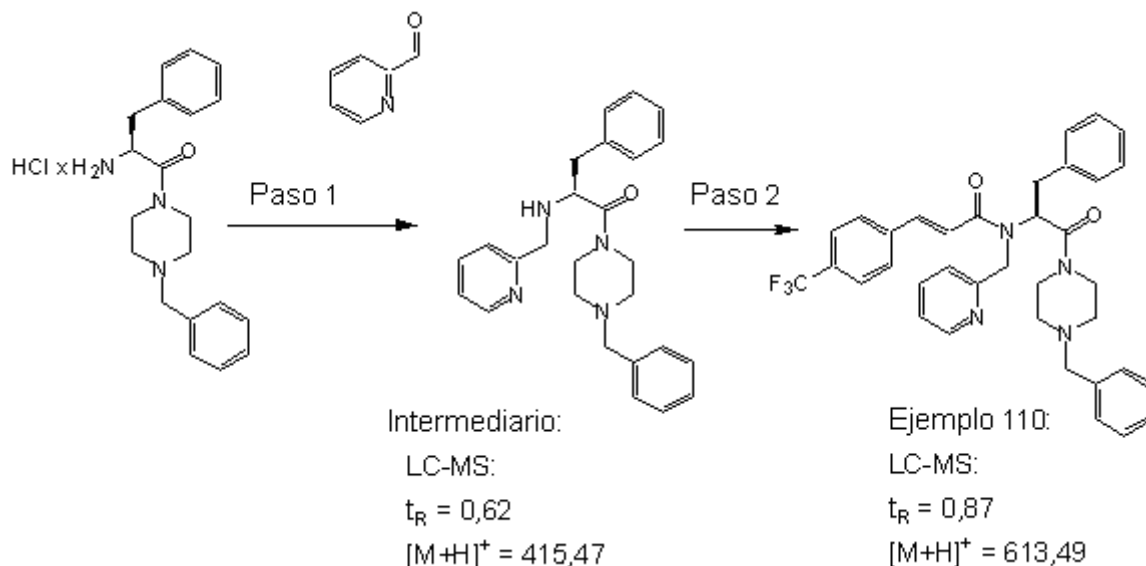
Paso 1:

Se realizó de acuerdo con la descripción del Ejemplo 49, Paso 1: se obtuvo 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propan-1-ona (200 mg, rendimiento cuant., LC-MS: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 415,27$) a partir de 2-amino-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (162 mg, 0,50 mmol) y piridin-3-carbaldehído (80 mg, 0,75 mmol).

Paso 2:

Se realizó de acuerdo con la descripción del Ejemplo 49, Paso 2: se obtuvo N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (20 mg, 18 %, LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 613,61$) a partir de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propan-1-ona (75 mg, 0,18 mmol) y ácido trans-4-(trifluorometil)cinámico (50 mg, 0,216 mmol).

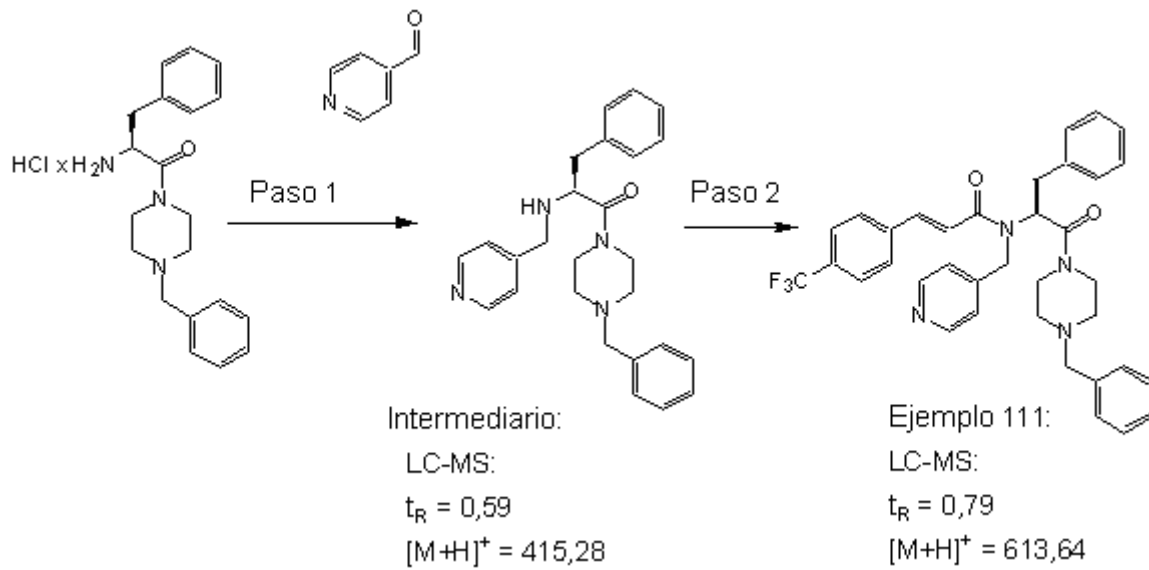
Ejemplo 110:



El Ejemplo 110 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 109 usando piridin-2-carbaldehído en lugar de piridin-3-carbaldehído en el paso 1:

N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-2-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. (39 mg, 45 %, LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 613,49$.)

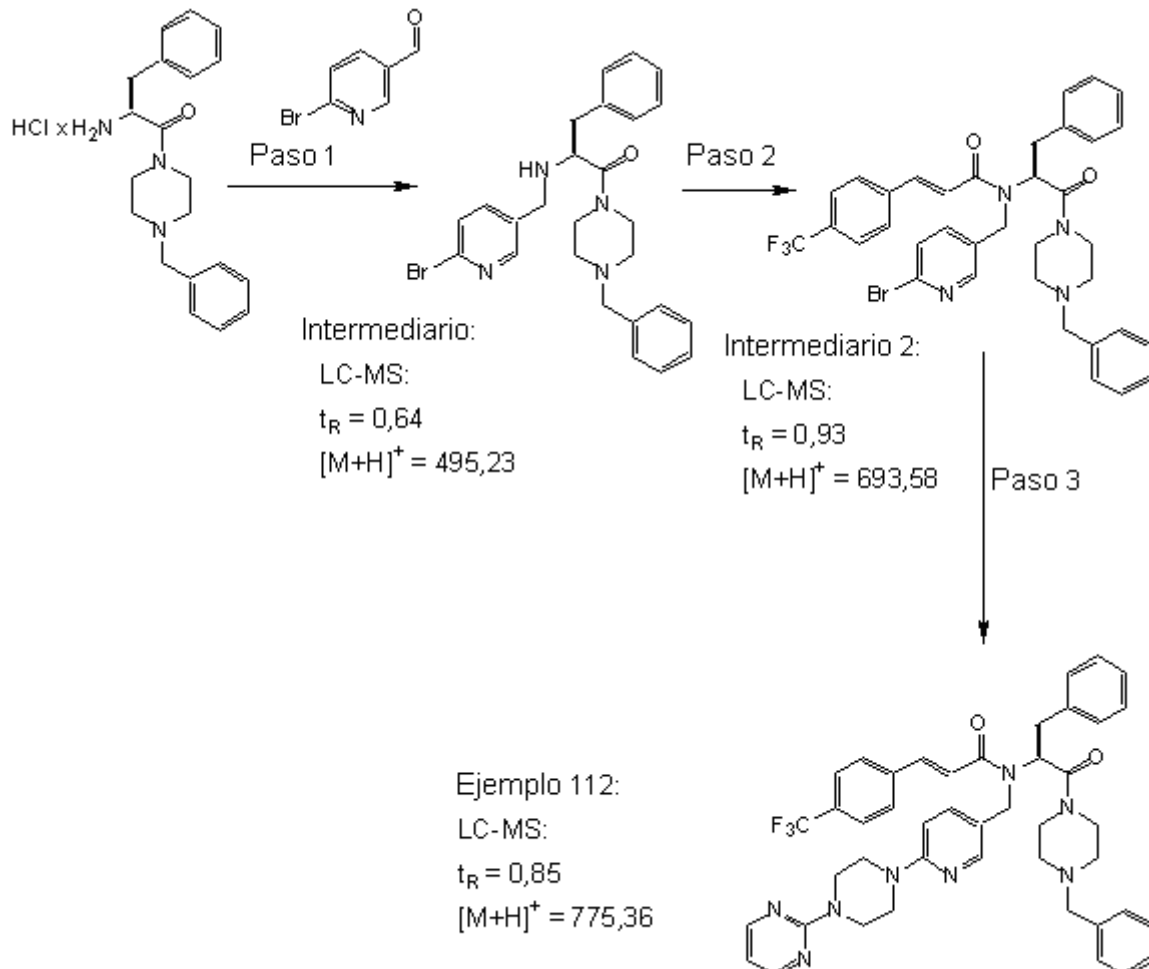
Ejemplo 111:



El Ejemplo 111 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 109 usando piridin-4-carbaldehído en lugar de piridin-3-carbaldehído en el paso 1:

5 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. (32 mg, 29 %, LC-MS: t_R = 0,79 min; [M+H]⁺ = 613,64.)

Ejemplo 112:



Paso 1:

Se realizó de acuerdo con la descripción del Ejemplo 49, Paso 1: se obtuvo 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-(S)-3-fenil-propan-1-ona (300 mg, rendimiento cuant., LC-MS: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 495,23$) a partir de 2-amino-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-3-fenil-propan-1-ona (210 mg, 0,65 mmol) y 6-bromo-piridin-3-carbaldehído (480 mg, 2,6 mmol).

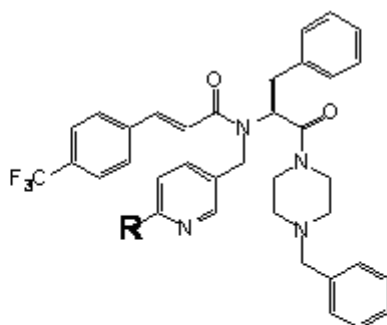
Paso 2:

Se realizó de acuerdo con la descripción del Ejemplo 49, Paso 2: se obtuvo N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (2,0 mg, rendimiento cuant., LC-MS: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 693,58$) a partir de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-(S)-3-fenil-propan-1-ona (1,37 g, 2,77 mmol) y ácido trans-4-(trifluorometil)cinámico (720 mg, 3,33 mmol).

Paso 3:

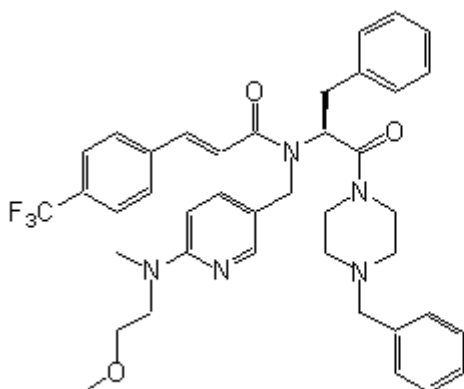
En una atmósfera inerte se disolvió 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-(S)-3-fenil-propan-1-ona (55 mg, 0,08 mmol) en dioxano (1 mL) y se agregó 1-(2-pirimidil)piperazina (20 mg, 0,12 mmol) y tert.-butóxido de sodio (11,5 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 105°C y a continuación se agregó SK-CC02-A (Catalizador de paladio; 3 mg, 0,005 mmol) disuelto en dioxano (0,5 mL). Se continuó agitando durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se agregó agua (1 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3x 32 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. para obtener 7 mg (11 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. (LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 775,36$).

Los Ejemplos 113 a 123 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112:



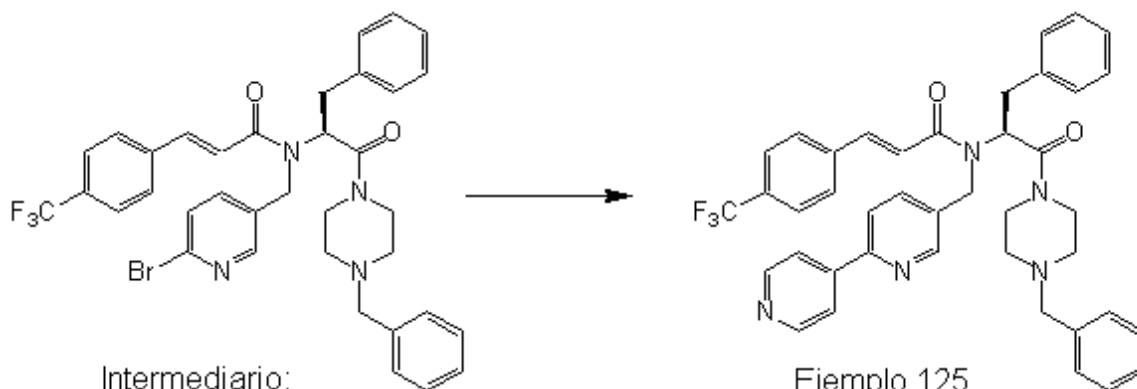
R						
LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	113 0,78 774,40	114 0,83 698,31	115 0,82 739,30	116 0,84 696,33	117 0,86 718,32	118 1,00 686,30
R						
LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	119 1,05 686,29	120 0,80 725,50	121 0,87 732,35	122 0,82 705,33	123 0,80 711,35	

El Ejemplo 124 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112:



Ejemplo 124:
 LC-MS:
 $t_R = 1,00$
 $[M+H]^+ = 686,30$

Ejemplo 125:



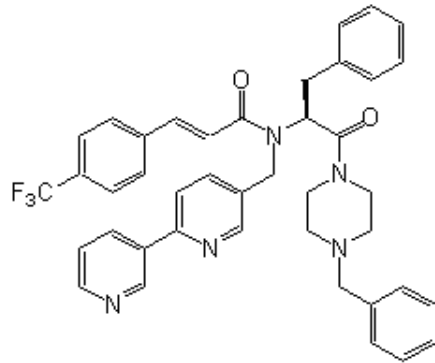
Intermediario:
 LC-MS:
 $t_R = 0,93$
 $[M+H]^+ = 693,58$

Ejemplo 125
 LC-MS:
 $t_R = 0,84$
 $[M+H]^+ = 690,17$

5 En una atmósfera inerte se disolvió 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-(S)-3-fenil-propan-1-ona (50 mg, 0,072 mmol) en tolueno (0,5 mL). Se agregó ácido 4-piridinborónico (9,6 mg, 0,079 mmol), solución 2M de carbonato de potasio (0,5 mL) e isopropanol (0,5 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, y a continuación se agregó tetrakis-(trifenilfosfin)paladio (2,5 mg, 0,002 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h, se enfrió a ta nuevamente y se agregó agua (1 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3x 2 ml). Las
 10 capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. para obtener 8,4 mg (17 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[2,4']bipiridinil-5-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. (LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 690,17$).

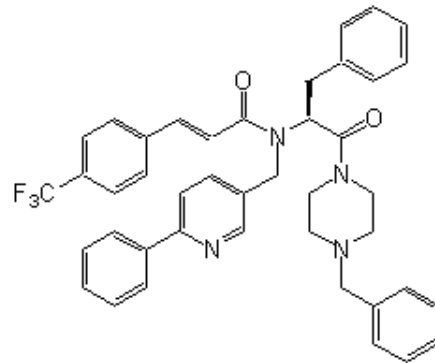
Los Ejemplos 126 a 128 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 125:

Ejemplo 126



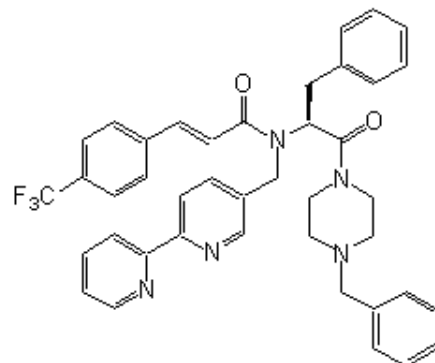
LC-MS:
 $t_R = 0,85$
 $[M+H]^+ = 690,72$

Ejemplo 127



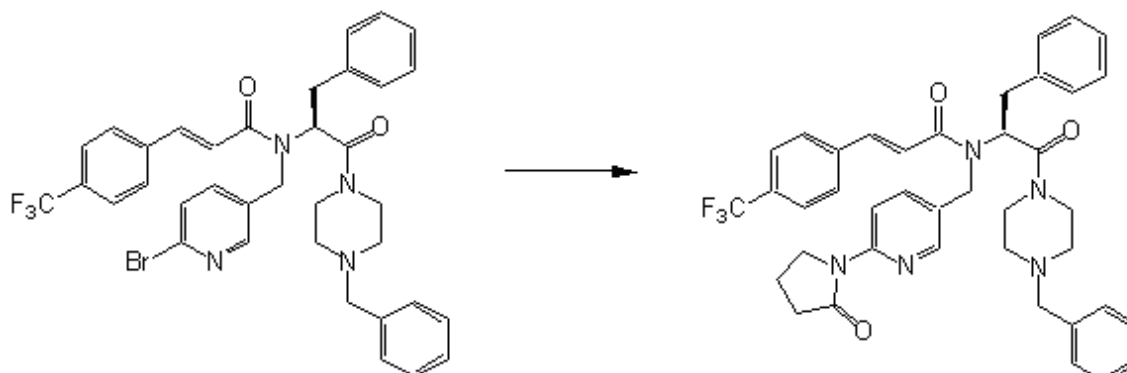
LC-MS:
 $t_R = 0,95$
 $[M+H]^+ = 689,31$

Ejemplo 128



LC-MS:
 $t_R = 0,87$
 $[M+H]^+ = 690,75$

Ejemplo 129:



Intermediario:

LC-MS:

 $t_R = 0,93$ $[M+H]^+ = 693,58$

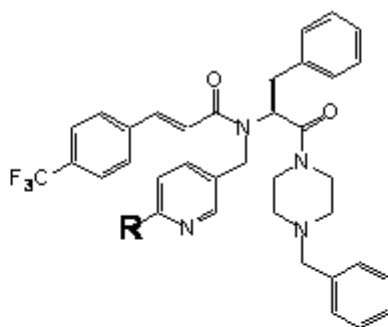
Ejemplo 129:

LC-MS:

 $t_R = 1,02$ $[M+H]^+ = 688,46$

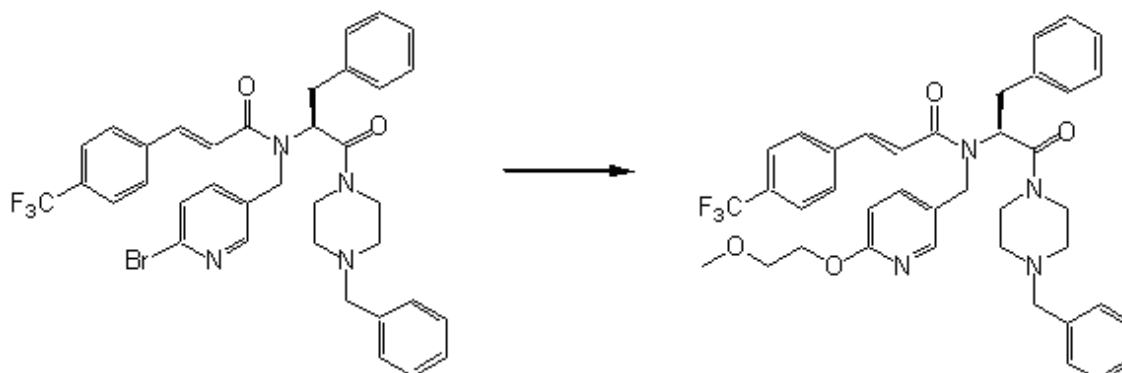
5 En una atmósfera inerte se disolvió N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (70 mg, 0,101 mmol), 2-pirrolidinona (10,3 mg, 0,121 mmol), carbonato de potasio (27,9 mg, 0,202 mmol), yoduro de cobre(I) (1 mg, 0,005 mmol) y N,N-dimetilendiamina (1 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 12 h, entonces se filtró sobre un tapón de silicagel con EtOAc, se concentró y purificó por HPLC prep. para obtener 29 mg (52 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. (LC-MS: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 688,46$).

10 Los Ejemplos 130 a 134 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 129:



R						
LC-MS						
Ej. No.:	130	131	132	133	134	
$t_R =$	0,95	1,04	1,02	1,01	0,97	
$[M+H]^+ =$	686,18	745,92	696,25	710,27	670,24	

Ejemplo 135:



Intermediario:

LC-MS:

 $t_R = 0,93$ $[M+H]^+ = 693,58$

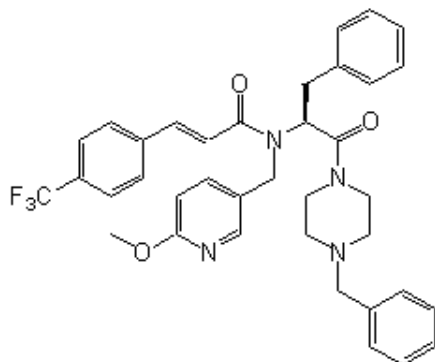
Ejemplo 135:

LC-MS:

 $t_R = 1,06$ $[M+H]^+ = 687,27$

- 5 En una atmósfera inerte se disolvió N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida (80 mg, 0,116 mmol), en tolueno seco (3 mL) y a continuación se agregó 2-metoxi-etanol (11,4 mg, 0,15 mmol), tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (2,1 mg, 0,002 mmol), xanthphos (4 mg, 0,007 mmol) y tert.-butóxido de sodio (16,7 mg, 0,174 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se continuó la agitación durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se agregó salmuera (5 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. para obtener 38 mg (47 %) de N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida. (LC-MS: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+ = 687,27$).
- 10 Los Ejemplos 136 a 138 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 135:

Ejemplo 136

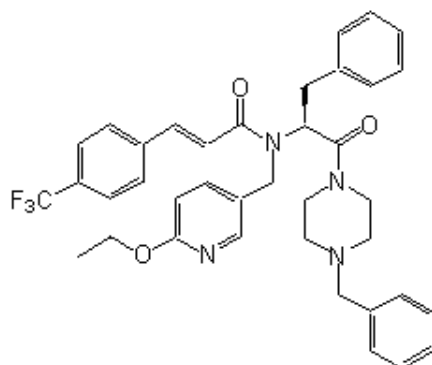


LC-MS:

$t_R = 1,07$

$[M+H]^+ = 643,21$

Ejemplo 137

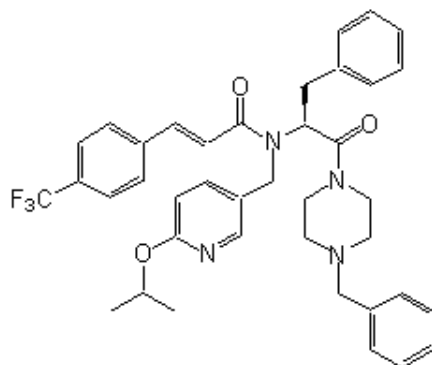


LC-MS:

$t_R = 1,11$

$[M+H]^+ = 657,22$

Ejemplo 138

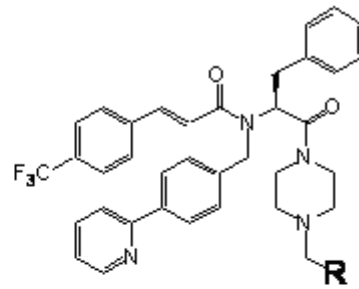


LC-MS:

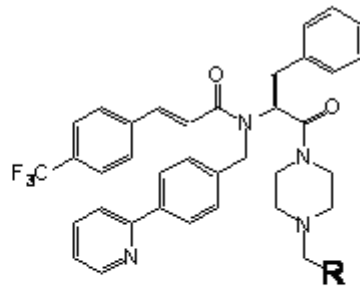
$t_R = 1,14$

$[M+H]^+ = 671,28$

Los Ejemplos 139 a 166 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de Ejemplo 12:

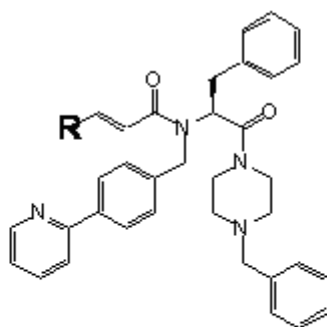


R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ [M+H] ⁺ =	139 0,88 679,32	140 0,87 695,47	141 0,90 703,52	142 0,92 717,55	143 0,77 679,54	144 0,97 731,58
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ [M+H] ⁺ =	145 0,86 696,47	146 0,96 745,6	147 0,82 690,25	148 0,88 695,26	149 0,91 739,55	150 0,92 717,56
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ [M+H] ⁺ =	151 0,82 691,52	152 0,86 690,25	153 0,91 703,52	154 0,92 757,53	155 0,82 690,25	156 0,80 679,55



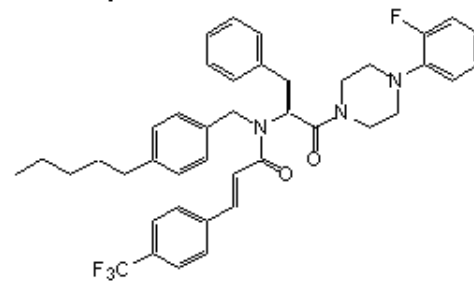
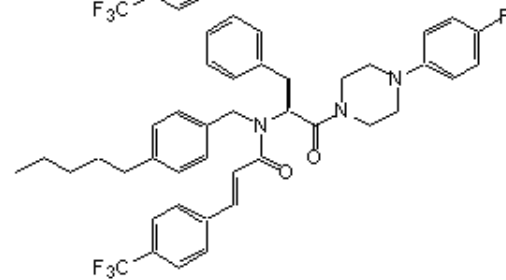
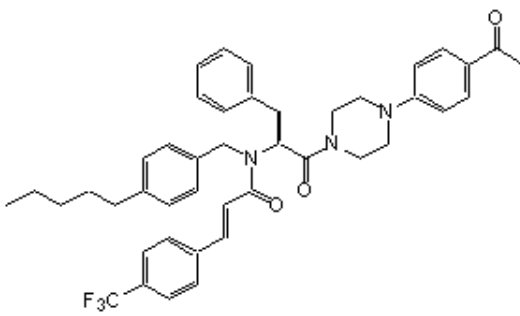
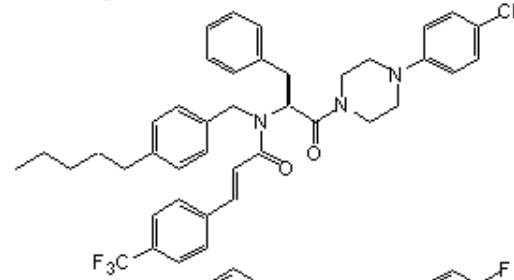
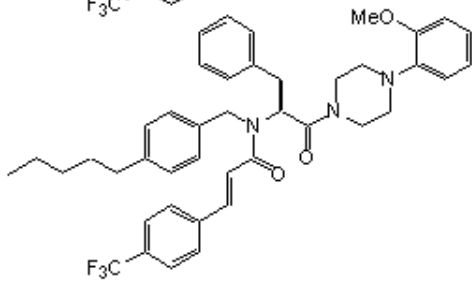
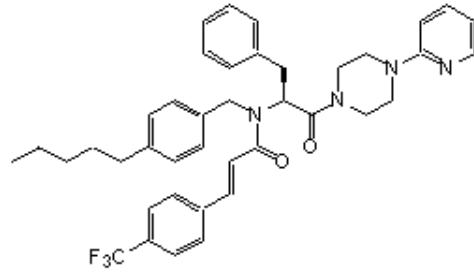
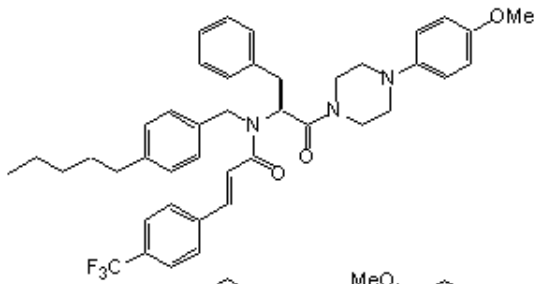
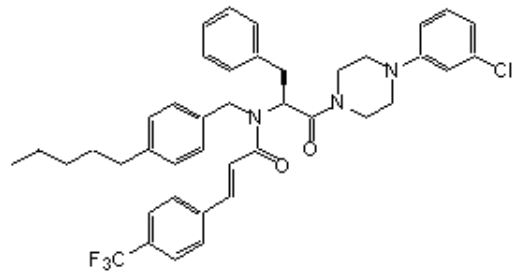
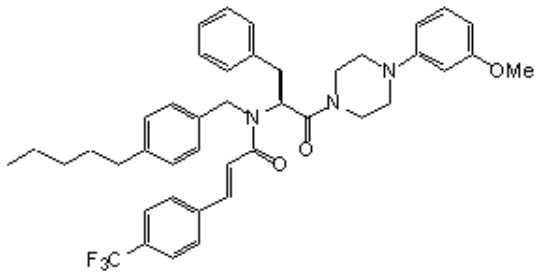
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	157 0,85 704,52	158 0,92 717,55	159 0,89 669,6	160 0,82 693,53	161 0,91 717,53	162 0,94 717,36
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	163 0,90 683,6	164 0,85 653,54	165 0,91 703,36	166 0,90 717,37		

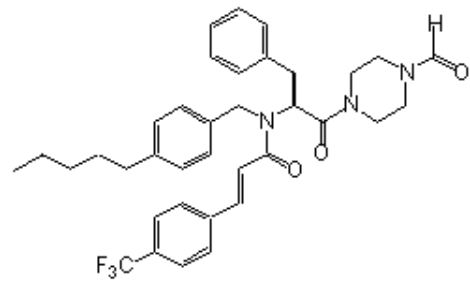
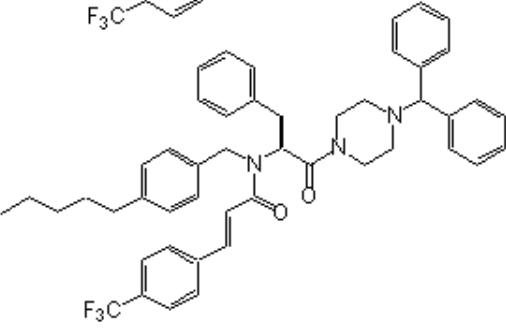
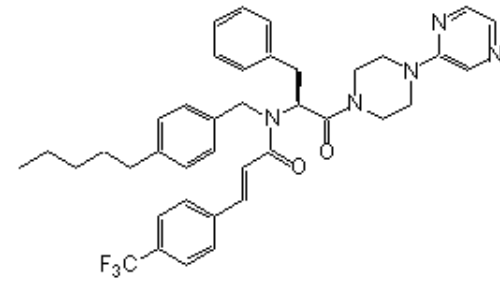
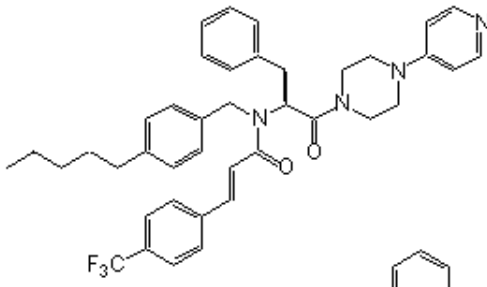
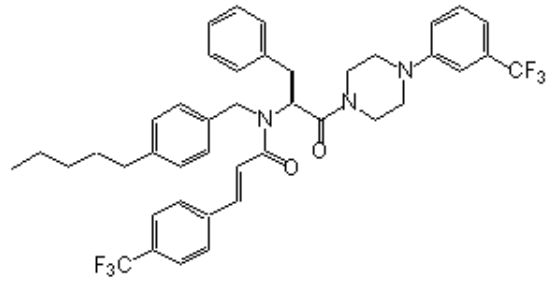
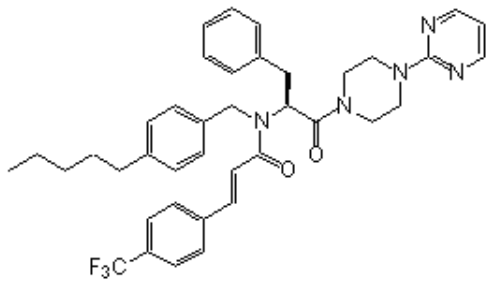
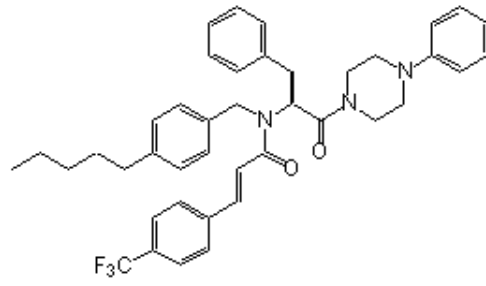
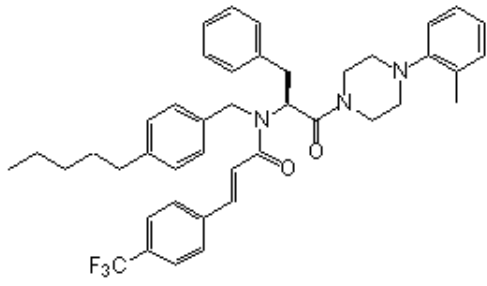
Los Ejemplos 167 a 175 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para la preparación de Ejemplo 1:

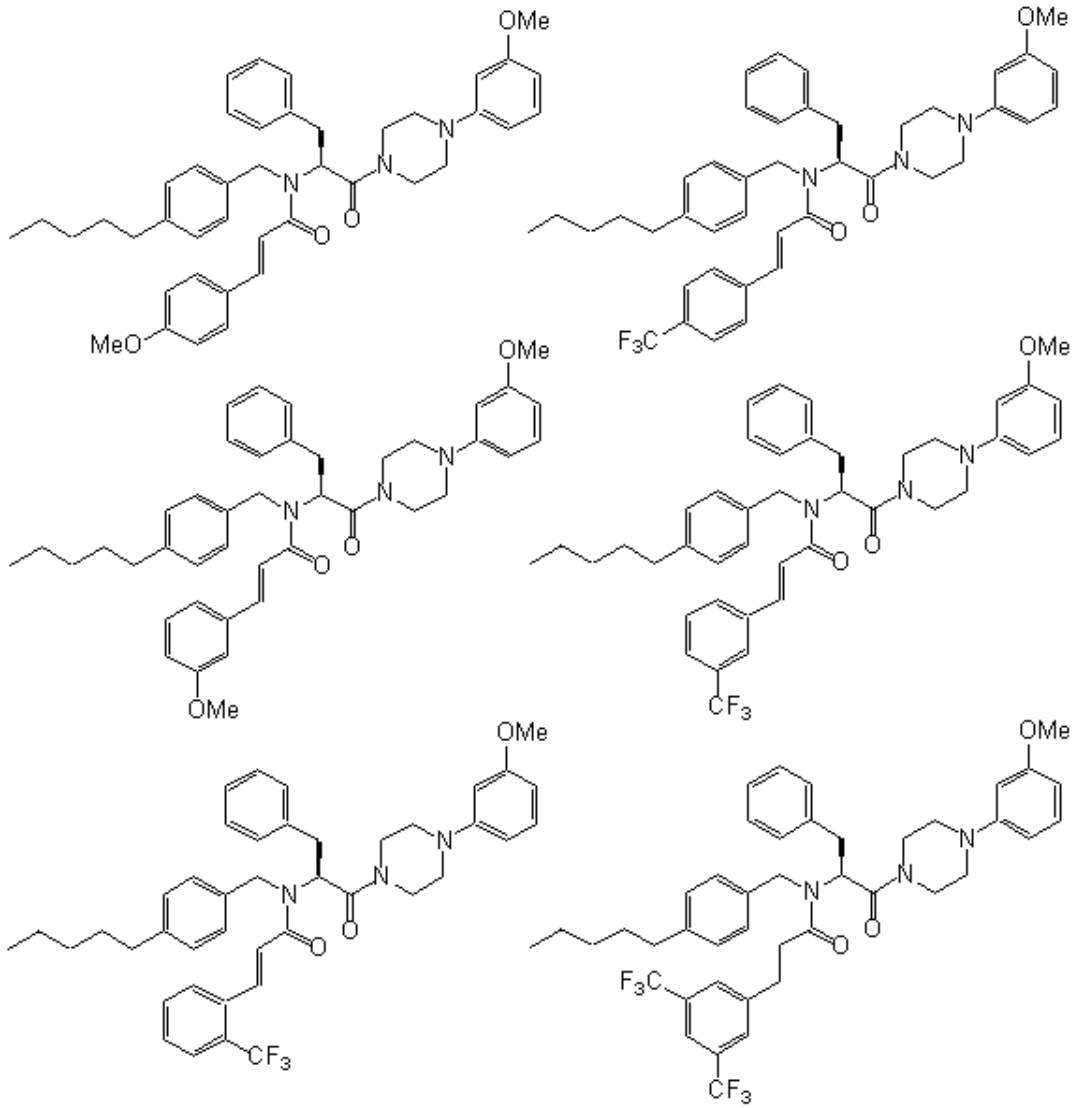


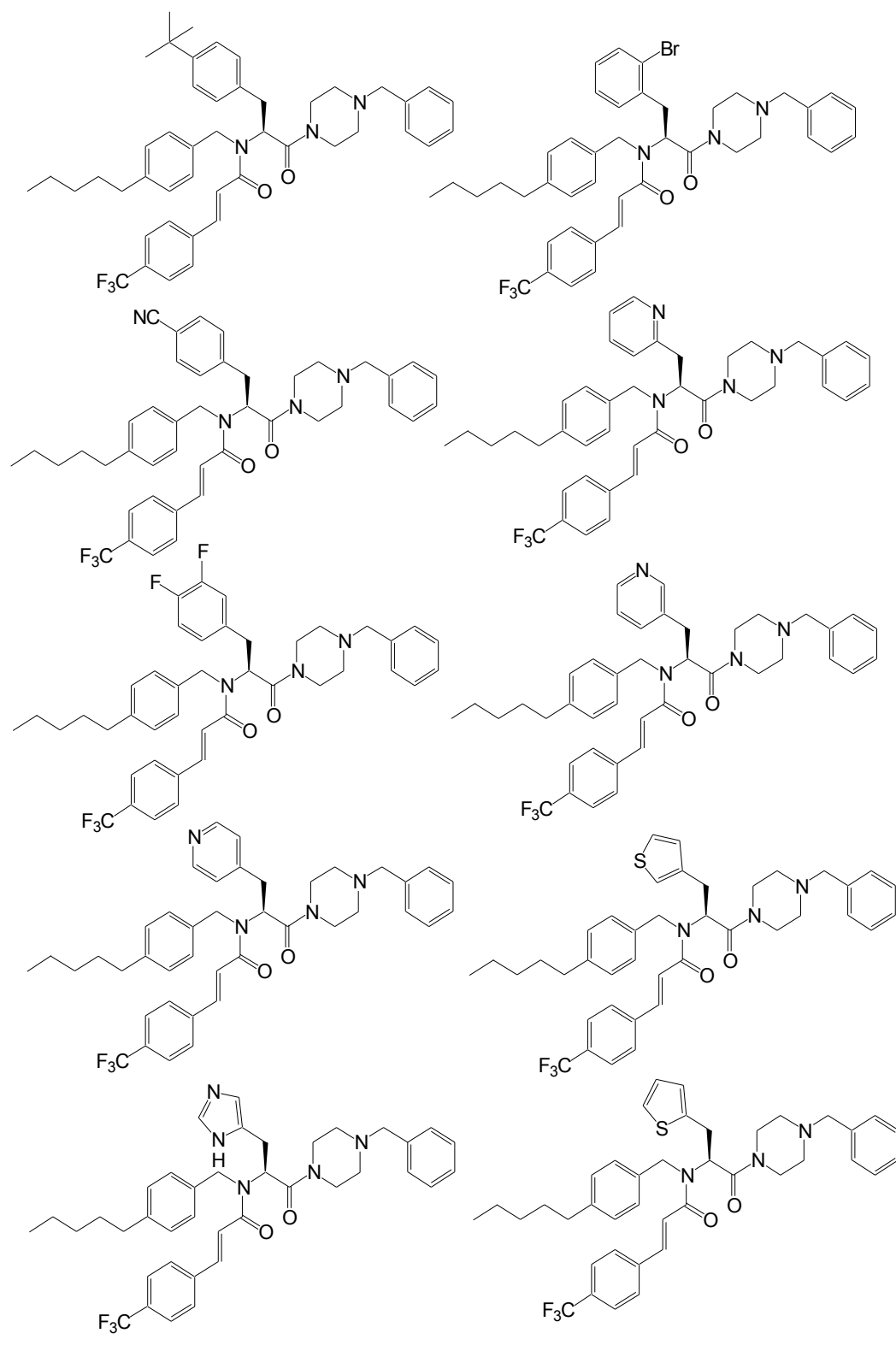
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	167 0,83 635,57	168 0,84 701,44	169 0,85 669,37	170 0,81 711,55	171 0,81 681,59	172 0,82 639,59
R LC-MS						
Ej. No.: $t_R =$ $[M+H]^+ =$	173 0,91 707,44	174 0,81 621,57	175 0,90 707,31			

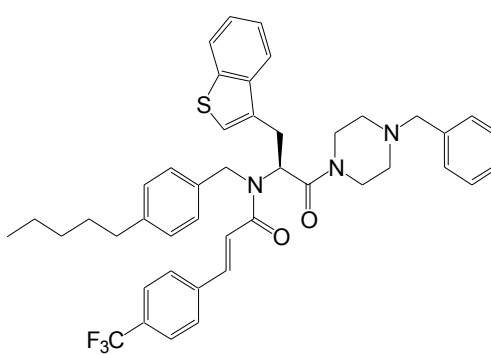
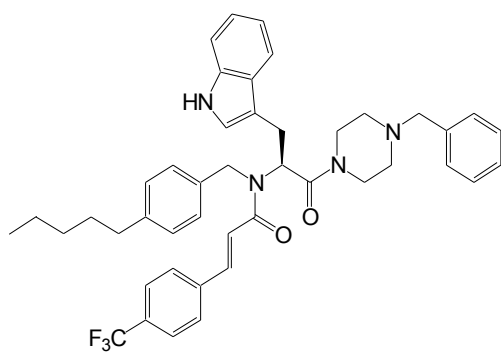
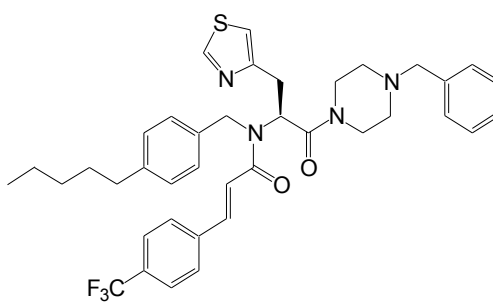
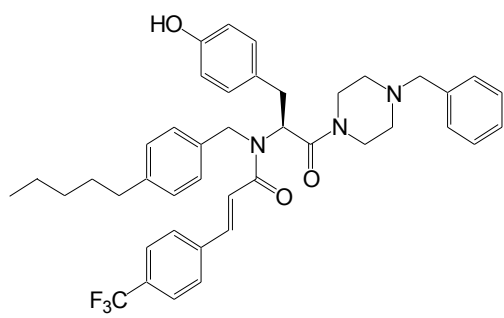
Los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos generales y los minuciosos procedimientos experimentales descritos anteriormente:

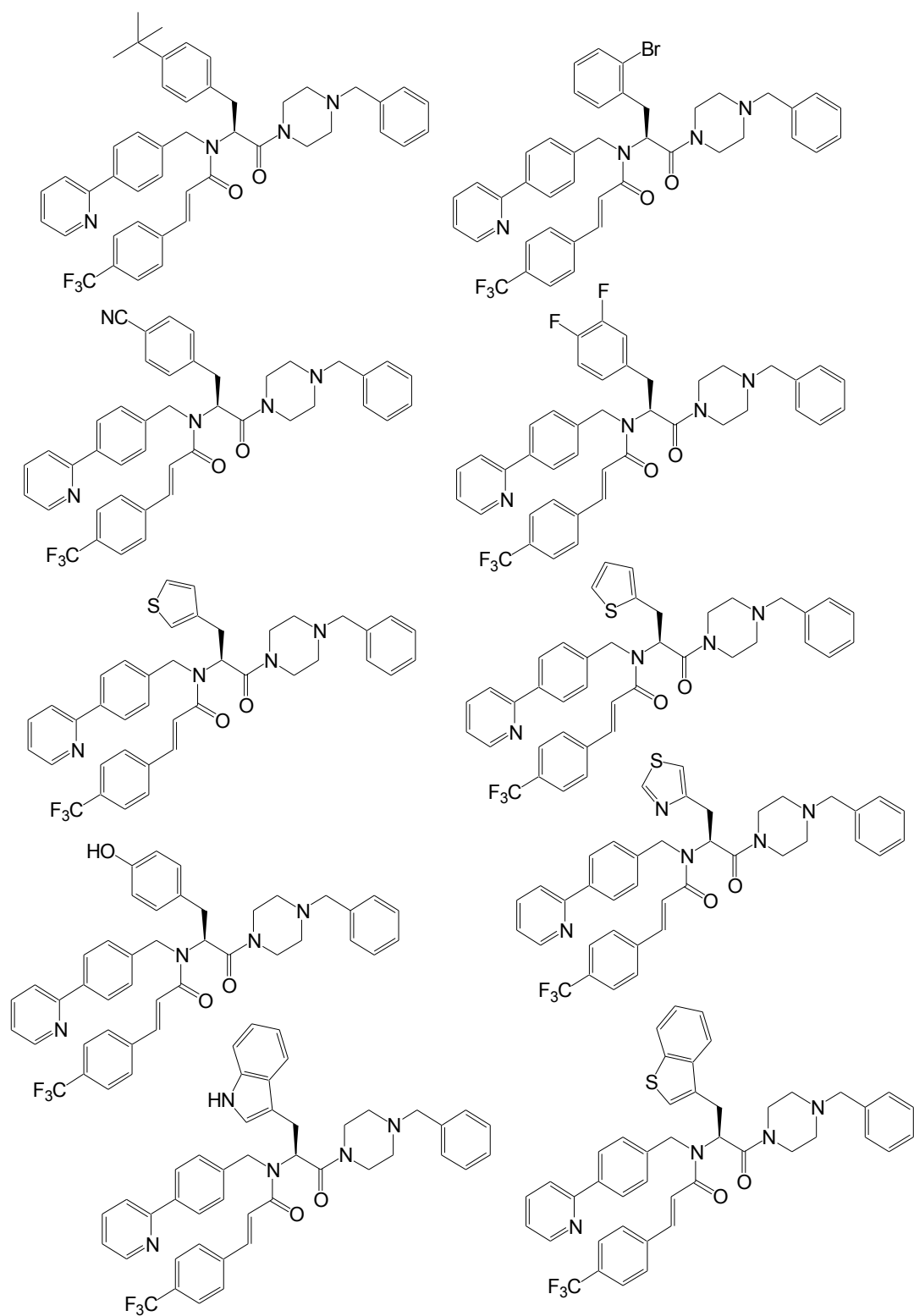


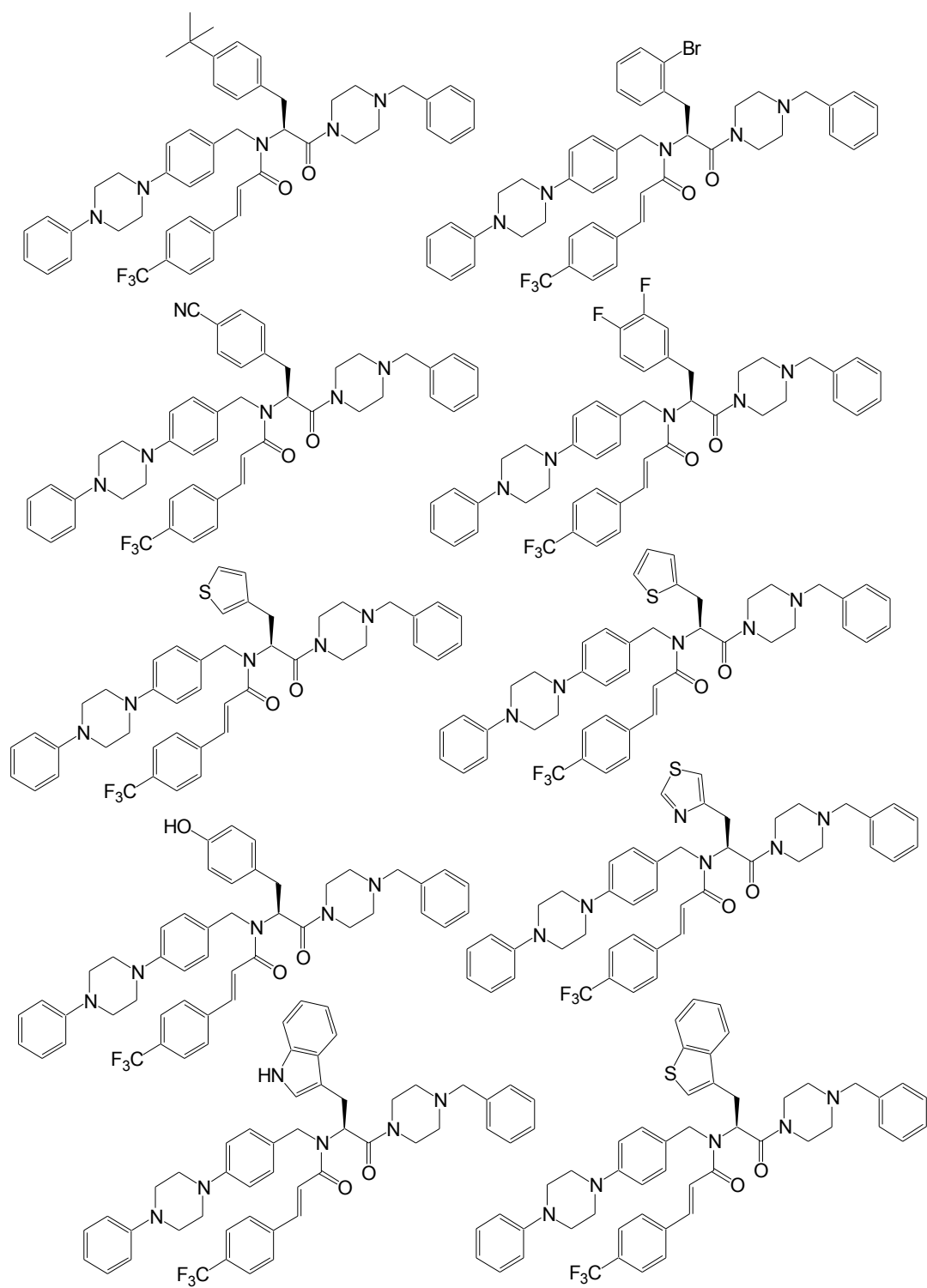


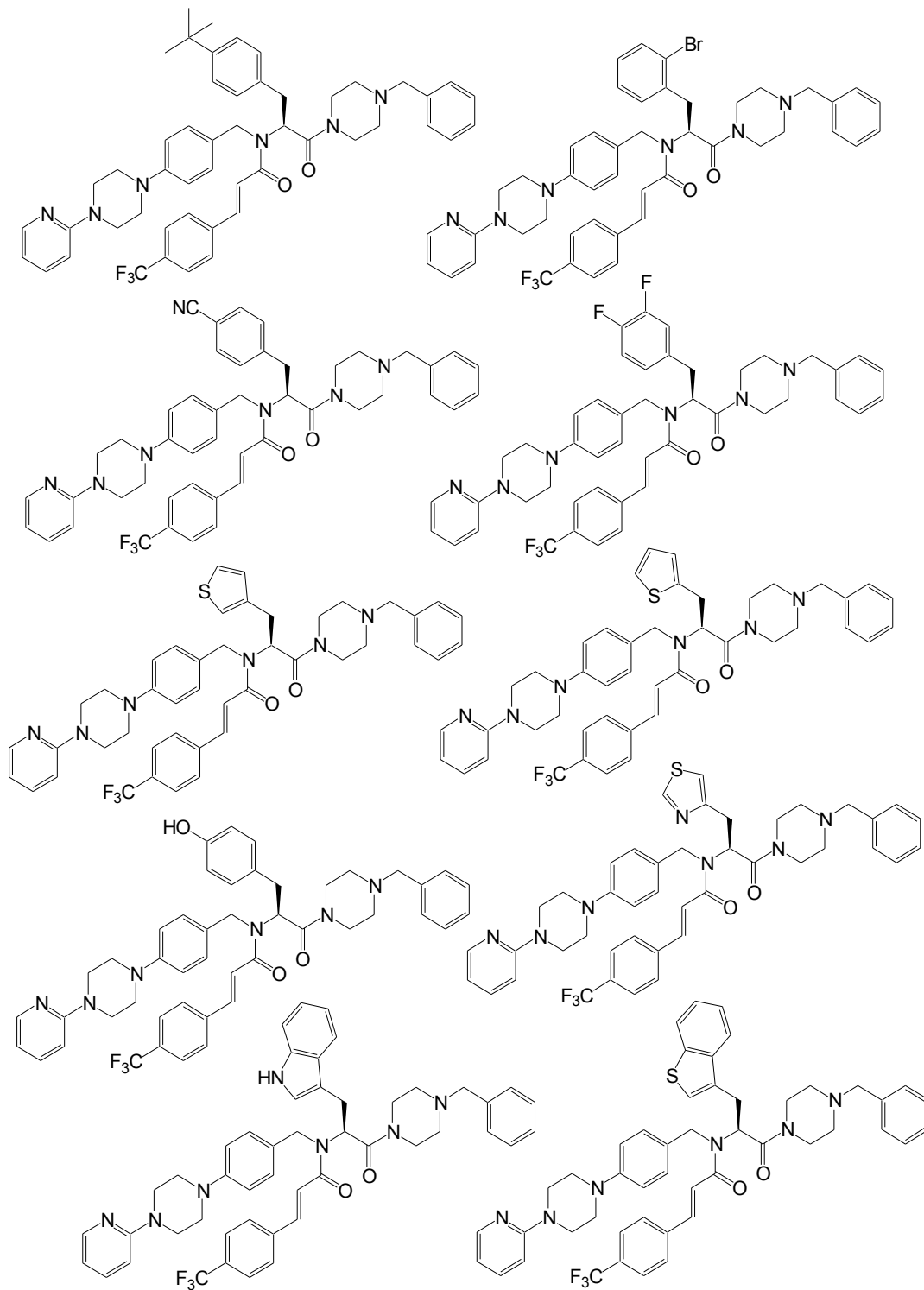












Actividad In vitro contra la malaria: Ensayo in vitro con Plasmodium falciparum

- 5 La actividad in vitro contra los estadios eritrocíticos de *P. falciparum* se determina usando un ensayo de incorporación de hipoxantina [H^3]. En los ensayos se usa una cepa resistente a la cloroquina y pirimetamina (*P. falciparum* K1), y se compara la actividad de todos los compuestos de prueba con las fármacos estándares de cloroquina (sigma C6628) y artemisinina (sigma-36, 159-3). Los compuestos se diluyen en DMSO a 1 mM y se agregan a cultivos con parásitos incubados en caldo RPMI 1640 sin hipoxantina, suplementado con HEPES (5,94

g/L), NaHCO₃ (2,1 g/L), neomicina (100 U/mL), Albumax (5 g/L) y glóbulos rojos humanos lavados a hematocrito 2,5% (0,3% parasitemia). Se preparan siete diluciones dobles seriales de cada fármaco en placas para microtítulo de 96 pocillos y se incuban en una atmósfera humedecedora a 37°C; 4% CO₂, 3% O₂, 93% N₂.

- 5 Después de 48 horas, se agregan 50 µl de hipoxantina [H³] (0,5 µCi) a cada pocillo de una placa. Las placas se incuban durante otras 24 horas en las mismas condiciones. Las placas entonces se cosechan con una cosechadora celular Betaplate (Wallac) y se lavan con agua destilada. Los filtros secados se insertan en una lámina plástica con 10 mL de fluido de centelleo y se cuentan en un contador de centelleo líquido Betaplate. Los valores IC₅₀ se calculan a partir de curvas de inhibición sigmoides usando Microsoft Excel.

Tabla 1: valores IC₅₀ (nM) de los compuestos seleccionados:

Compuesto de Ejemplo No.:	IC ₅₀ (nM) en K1
Ejemplo 1	3,8
Ejemplo 2	70
Ejemplo 3	375
Ejemplo 4	7
Ejemplo 5	19
Ejemplo 6	588
Ejemplo 15	11
Ejemplo 29	7,5
Ejemplo 33	6,9
Ejemplo 37	18
Ejemplo 38	11
Ejemplo 43	8,3
Ejemplo 81	7,4
Ejemplo 87	13
Ejemplo 125	4,8
Ejemplo 129	9,5
Ejemplo 159	2,4
Cloroquina	300
Artemisinina	2

10

Estudios *in vivo* de eficacia contra la malaria

- 15 Se evalúa la actividad *in vivo* contra la malaria para grupos de tres ratones hembra NMRI (20-22 g) infectados por vía intravenosa el día 0 con la cepa GFP-ANKA de *P. berghei* (0,2 ml de suspensión salina heparinizada que contiene 2x10⁷ eritrocitos parasitados). En los ratones control, la parasitemia aumenta normalmente a aproximadamente 40% el día 3 después de la infección, y los ratones control mueren entre el día 5 y el día 7 después de la infección. Para los ratones tratados con compuestos, los compuestos están formulados o bien en un vehículo de gelatina acuosa con 3 mg/ml de compuestos o en tween 80/etanol (7%/3%) con 5 mg/ml.

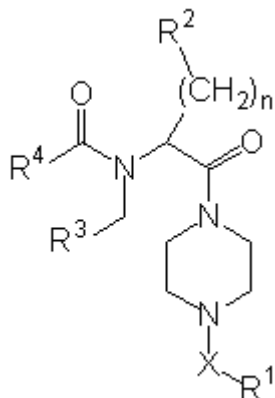
- 20 Los compuestos se administran por vía intraperitoneal o subcutánea ya sea como dos dosis consecutivas dos veces al día (BID) (2 x 75 mg/kg BID, 24 y 48 horas después de la infección) o como cuatro dosis diarias consecutivas (4 x 10 mg/kg o 4 x 50 mg/kg, 3, 24, 48 y 72 horas después de la infección). Con el régimen de dosis doble BID, 24 horas

5 después del último tratamiento con fármaco, se toma 1 µl de sangre de la cola, se vuelven a suspender en 1 ml de tampón PBS y se determina la parasitemia con un FACScan (Becton Dickinson) contando 100.000 glóbulos rojos. Las muestras de sangre de la cola para el régimen de dosis cuádruple se procesan al 4º día de la infección. La actividad se calcula como la diferencia entre el valor medio de los grupos control y tratados expresada como porcentaje relativo al grupo control. Para las parasitemias inferiores a 0,1%, la presencia de parásitos en el umbral FACS se comprueba visualmente. También se registran para cada compuesto los días de supervivencia de los ratones infectados tratados con compuesto. Se comprueba la parasitemia de los ratones que sobreviven 30 días y a continuación son sacrificados. Se considera que un compuesto es curativo si el animal sobrevive al día 30 postinfección sin parásitos detectables.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de piperazina de **Fórmula I**:



FÓRMULA I

5 en la que

X representa -CH₂- o un enlace;

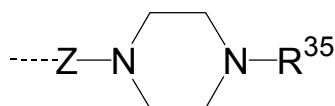
n representa el número entero 1;

10 **R**¹ representa alquilo; cicloalquilo; hidroxi-etilo; benzo[1,3]dioxolilo; fenilo que puede estar mono-sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, o alquil-carbonilo, o fenilo que está di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente entre alquilo y halógeno; piridilo que puede estar mono-sustituido con halógeno, alquilo, o -CF₃; furanilo que puede estar mono-sustituido con metilo, hidroxi-metilo, o bromo, o furanilo que está di-sustituido con alquilo; tienilo que puede estar mono-sustituido con metilo o cloro; pirimidinilo; isoquinolinilo; benzhidrilo; imidazolilo opcionalmente mono-sustituido con alquilo; o tiazolilo; o **X** representa -C(=O)- y **R**¹ representa hidrógeno;

15 **R**² representa indolilo; imidazolilo opcionalmente mono-sustituido con alquilo; fenilo que puede estar mono-sustituido con halógeno, alquilo, hidroxi, o ciano, o fenilo que está di-sustituido con halógeno; piridilo; benzotienilo; tiazolilo; o tienilo;

20 **R**³ representa indolilo; piridilo que puede estar mono-sustituido con alcoxi, alcoxi-alcoxi, -NR³¹R³², morfolino, piperidino, oxo-piperidinilo, oxo-pirrolidinilo, piridilo, o fenilo; o fenilo que está mono-sustituido con fenilo, piridilo, alquilo, alcoxi, dialquil-amino, morfolino, N-bencil-N-alquil-amino, (dialquil-amino)-alcoxi, fenil-alcoxi, o tetrahydro-isoquinolinilo;

o **R**³ representa el siguiente grupo:



en la que Z representa fenilo o piridilo;

25 **R**³¹ representa 2-alcoxi-C₁₋₅-etilo, fenilo, piridilo, fenil-alquilo, hidroxialquil-carbonilo, alquil-carbonilo, cicloalquil-carbonilo, o fenil-carbonilo;

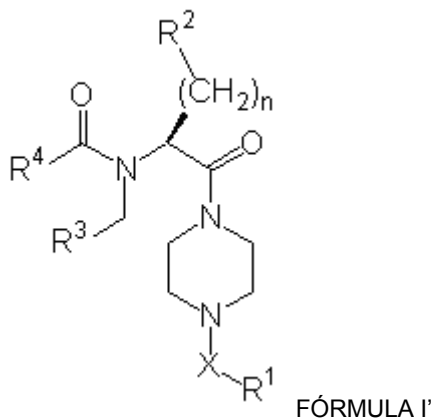
R³² representa hidrógeno o metilo;

R³⁵ representa alquilo, alquil-carbonilo, fenilo, piridilo, o pirimidinilo; y

30 **R**⁴ representa fenil-CH=CH-, en el que fenilo puede estar mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, y -CF₃; o fenil-CH₂-CH₂-, en el que fenilo está di-sustituido con -CF₃.

y enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos, y meso-formas, así como sales y solvatos de dichos compuestos, y formas morfológicas.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la **Fórmula I'**:



5

en la que n , X , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, seleccionado del grupo que consiste en

- 10 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(2-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metoxi-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3-metoxi-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-acrilamida, y
 15 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-pentil-bencil)-
 propionamida.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-4-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-3-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 25 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-benciloxi-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-
 fenil)-acrilamida,
 30 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-
 trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-
 acrilamida,

- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etoxi-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etoxi-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 5 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(4-etil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 10 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[2,4]bipiridinil-5-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 15 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(4-isopropil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-p-tolil-acrilamida,
- 20 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(2,3-difluoro-4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 25 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-pirimidin-5-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etoxi-bencil)-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida,
- 30 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-p-tolil-acrilamida,
- 35 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-bromo-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-bromo-fenil)-N-(4-etil-bencil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acrilamida,
- 40 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[2,3]bipiridinil-5-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 5 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-N-(4-etil-bencil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-acrilamida,
 10 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 15 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida,
 N-bencil-N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 20 N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-(S)-1-(4-cloro-bencil)-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-morfolin-4-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 25 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-metoxi-fenil)-acrilamida,
 30 N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-(S)-1-piridin-2-ilmetil-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 35 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-fenil-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 40 N-[6-(4-Acetil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-tiofen-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

- N-[(S)-1-bencil-2-[4-(3,5-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-fluoro-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-etil-bencil)-3-(4-fluoro-fenil)-acrilamida,
- 5 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-hidroxi-acetilamino)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-(S)-1-tiazol-4-ilmetil-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(4-pentil-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 10 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-bencil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 15 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-tiazol-2-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-[4-(2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 20 N-[(S)-1-bencil-2-oxo-2-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-etil]-N-piridin-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-4-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-piridin-3-ilmetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 25 N-[(S)-1-bencil-2-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-tiazol-2-ilmetil-etil]-N-(4-piridin-2-il-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- 30 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(6-etoxi-piridin-3-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
- N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-ilmetil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida, y
- 35 N-[(S)-1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-N-(4-piridin-2-il-bencil)-acrilamida.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un material vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o composición de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso como medicamento.

40 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones provocadas por protozoos.

8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y/o prevención de la malaria.