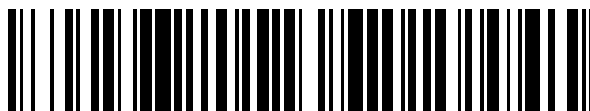


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 739**

51 Int. Cl.:

C07D 213/56 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2011 E 11702702 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2521715**

54 Título: **Piperazinas como agentes anti-malaria**

30 Prioridad:

10.05.2010 WO PCT/IB2010/052045

05.01.2010 WO PCT/IB2010/050022

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

01.12.2014

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

Gewerbestrasse 16

4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

AISSAOUI, HAMED;

BOSS, CHRISTOPH;

CORMINBOEUF, OLIVIER;

HEIDMANN, BIBIA y

SIEGRIST, ROMAIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 739 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

PIPERAZINAS COMO AGENTES ANTI-MALARIA

La invención se relaciona con compuestos de fórmula I. La
5 invención también trata con aspectos relacionados, incluyendo
procesos para la preparación de los compuestos, composiciones
farmacéuticamente aceptables que contienen uno o más
compuestos de fórmula I y en especial el uso de los mismos
como medicamentos para el tratamiento o para la prevención de
10 infecciones de malaria, o para el tratamiento o la prevención
de otras enfermedades por protozoos tales como la enfermedad
del sueño, la enfermedad de Chagas, amebiasis, giardiasis,
tricomoniasis, toxoplasmosis, y leishmaniasis.

Antecedentes de la invención

15 Numerosas enfermedades graves que afectan tanto humanos como
animales domésticos y de granja son causadas por organismos
protozoarios tales como por ejemplo, *kinetoplastida*,
apicomplexa, *protozoos anaeróbicos*, *microsporidia* y
plasmodium. De entre estas, la enfermedad clínicamente más
20 relevante es la malaria.

La malaria es uno de los problemas de salud más serio y
complejo que afecta a la humanidad durante el siglo XXI. La
enfermedad afecta alrededor de 300 millones de personas en
25 todo el mundo, y produce la muerte de 1 a 1,5 millones de
personas cada año. La malaria es una enfermedad infecciosa

causada por cuatro especies de protozoos parásitos *plasmodium*, siendo *P. falciparum* el más severo de los cuatro. Hasta ahora, todos los intentos para desarrollar vacunas en contra de *P. falciparum* han fallado. Por lo tanto, las

5 terapias y las medidas preventivas en contra de la malaria están restringidas a los fármacos. Existen diversos tipos de fármacos anti-malaria. Los fármacos anti-malaria más ampliamente empleados son de tipo quinolona, por ejemplo, cloroquina, que ha sido un fármaco especialmente efectivo

10 tanto en profilaxis como en terapia. Sin embargo, la resistencia frente a muchos de los fármacos anti-malaria se está expandiendo rápidamente, amenazando personas en áreas en las cuales la malaria es endémica. Los informes sobre cepas de parásitos de malaria resistentes a múltiples fármacos hace

15 que la búsqueda de nuevos agentes anti-malaria sea especialmente urgente. *P. falciparum* ingresa al cuerpo humano mediante la mordida del mosquito hembra anofelino (también puede ser transmitida por transfusión sanguínea desde donantes asintomáticos; casi todos los componentes

20 sanguíneos infectados, incluyendo los glóbulos rojos, los concentrados de plaquetas, los glóbulos blancos, los crioprecipitados y el plasma fresco pueden transmitir la malaria). El parásito *plasmodium* coloniza inicialmente el hígado, y durante las etapas tardías del ciclo infeccioso, se

25 reproduce en los glóbulos rojos. Durante esta etapa, el parásito degrada la hemoglobina, y usa los productos de la degradación como nutrientes para su crecimiento.

Las limitaciones del arsenal quimioterapéutico antiprotozoos actual destacan la necesidad de nuevos fármacos en esta área terapéutica. La presente invención se relaciona con la identificación de nuevos compuestos de fórmula I no
 5 peptídicos, de bajo peso molecular, que no son quinolinas, que son útiles en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones con protozoos, especialmente en el tratamiento y/o la prevención de la malaria, en particular la malaria *plasmodium falciparum*.

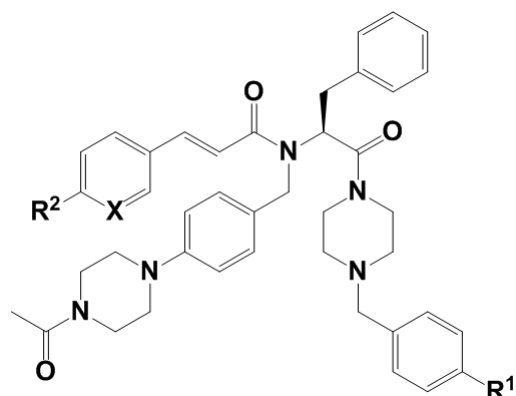
10

El documento WO 2007/046075 también divulga derivados de piperazina como agentes anti-malaria. El compuesto del documento WO 2007/046075 que es más cercano de los compuestos que se reivindican en este texto es el compuesto del ejemplo
 15 54, que corresponde con el ejemplo de referencia 1 en este texto. Sin embargo, los compuestos que aquí se reivindican y que son los más cercanos estructuralmente del Ejemplo 54 del documento WO 2007/046075 presentan una actividad *in-vitro* en contra de las etapas eritrocíticas de la cepa NF54 de *P. falciparum* en presencia de un suero al 50% que es
 20 significativamente más alta en comparación con el compuesto del Ejemplo 54 de WO 2007/046075 (ver la Tabla 1 más adelante).

Descripción detallada de la invención:

25

i) La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I:



Fórmula I

en la cual:

♦ X es CH o N;

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

5 R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, tert-butilo, ciano, halógeno, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilo, o acetilamino; o

10 ♦ X es CH, R^1 es hidrógeno, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, o metoxicarbonilo; o

15 ♦ X es CH, R^1 es ciano, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

♦ X es CH, R^1 es cloro, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

20 ♦ X es CH, R^1 es metoxilo o isopropoxilo, y R^2 es trifluorometilo; o

♦ X es CH, R^1 es metilsulfonilo o etilsulfonilo, y R^2 es trifluorometilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, o difluorometoxilo, en especial tal como trifluorometilo, tert-butilo, n-propoxilo, o isopropoxilo.

ii) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con la presentación i), en los cuales

10 ♦ X es CH o N;

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, tert-butilo, ciano, halógeno, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilo, o acetilamino; o

♦ X es CH, R^1 es hidrógeno, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, o metoxicarbonilo; o

♦ X es CH, R^1 es ciano, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

♦ X es CH, R^1 es cloro, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

♦ X es CH, R^1 es metoxilo o isopropoxilo, y R^2 es trifluorometilo.

iii) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con la presentación i), en los cuales

- 5 ♦ X es CH o N;
 R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y
 R^2 representa etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o
- 10 ♦ X es CH, R^1 es hidrógeno, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, o metoxicarbonilo; o
- ♦ X es CH, R^1 es ciano, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o
- 15 ♦ X es CH, R^1 es cloro, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o
- 20 ♦ X es CH, R^1 es metoxilo o isopropoxilo, y R^2 es trifluorometilo.

iv) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con la presentación i), en los cuales

25 R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, tert-butilo, ciano, halógeno, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilo, o acetilamino.

5

v) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con la presentación i), en los cuales

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

10 R^2 representa etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino.

vi) Una presentación adicional de la invención se relaciona
15 con compuestos de fórmula I de acuerdo con la presentación iv) o v), en los cuales X es CH.

vii) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con la presentación
20 iv) o v), en los cuales X es N.

viii) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las presentaciones iv) a vii), en los cuales R^1 representa $-\text{NO}_2$.

25

ix) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las presentaciones iv) a vii), en la cual R^1 representa $-N(CH_3)_2$.

5 x) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las presentaciones iv) a vii), en los cuales R^1 representa $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$.

10 xi) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las presentaciones iv) a x), en los cuales R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, o isopropoxilo.

15

xii) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con la presentación xi), en los cuales R^2 es isopropoxilo.

20 xiii) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las presentaciones iv) a x), en los cuales R^2 es trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino.

25 xiv) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las presentaciones iv) a x), en los cuales R^2 es metoxilo.

xv) Una presentación adicional de la invención se relaciona con compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las presentaciones iv) a x), en los cuales R^2 es hidrógeno, metilo, n-propilo, ciano, halógeno, o acetilo.

El término "halógeno" tal como se lo emplea en este texto significa fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, y especialmente fluoruro o cloruro.

10

Cuando se emplea la forma plural de un compuesto, sal, composición farmacéutica, enfermedad o similar, este término también está destinado a significar un único compuesto, sal o similar.

15

Cualquier referencia en este texto, precedente o posterior, un compuesto de fórmula I es para ser entendida como refiriéndose también a sales, y en especial a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I, según sea apropiado y oportuno.

20

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas o básicas, orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* **1986**, 33, 201-17.

25

La presente invención también incluye los compuestos de fórmula I marcados de manera isotópica, especialmente aquellos marcados con ^2H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula I, salvo que uno o más átomos han sido cada uno reemplazados con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica frecuentemente encontrada en la naturaleza. Los compuestos de fórmula I marcados de manera isotópica, y especialmente aquellos marcados con ^2H (deuterio), y las sales de los mismos se encuentran en el alcance de la presente invención. La substitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede llevar a una mayor estabilidad metabólica, lo que resulta en, por ejemplo, una mayor vida media *in-vivo*, o menores requerimientos de dosificación, o que puede llevar a una menor inhibición de las enzimas citocromo P450, lo que produce, por ejemplo, un mejor perfil de seguridad. En una presentación de la invención, los compuestos de fórmula I no están marcados isotópicamente, o se los ha marcado con tan sólo uno o más átomos de deuterio. En una sub-presentación, los compuestos de fórmula I no están marcados de manera isotópica en ninguna manera. Los compuestos de fórmula I marcados de manera isotópica pueden ser preparados de manera análoga con los métodos descritos más adelante en este texto, pero empleando la variante isotópica apropiada de los reactivos o materias primas adecuadas.

Los ejemplos de compuestos preferidos de fórmula I son seleccionados desde el grupo que consiste en:

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

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-etoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-etoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida, y

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida.

5 Ejemplos adicionales de los compuestos preferidos de fórmula I son seleccionados desde el grupo que consiste en:

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}cinamamida,

10 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-[4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(p-tolil)acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-propilfenil)acrilamida,

15 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-metoxifenil)acrilamida,

(S)-3-(4-acetil-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida,

20 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-3-(4-cianofenil)-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida,

25 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-fluorofenil)acrilamida, y

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-3-(4-clorofenil)-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida.

5 Ejemplos adicionales de los compuestos preferidos de fórmula I son seleccionados desde el grupo que consiste en:

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

10 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-tert-butyl-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-

15 acrilamida,

metil éster de ácido (S)-4-(2-{[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbamoil}-vinil)-benzónico,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metansulfonil-fenil)-

20 acrilamida,

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

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

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

5 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

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

10 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-

15 metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida,

20 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

25 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-

trifluorometil-fenil)-acrilamida, y

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-isopropoxi-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida.

Ejemplos adicionales de los compuestos preferidos de fórmula I son seleccionados desde el grupo que consiste en:

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxifenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxifenil)-acrilamida,

(S)-N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)bencil)-N-(1-(4-(4-

5 (metilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(etilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxifenil)-acrilamida, y

10 (S)-N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)bencil)-N-(1-(4-(4-(etilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente
15 aceptables pueden ser empleadas como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral, y son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas en este texto, en especial tal como malaria.

20

La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser llevada a cabo en una manera que resulte familiar para cualquier persona experimentada en la técnica (ver por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a
25 edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula I o sus sales

farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica, en conjunto con materiales portadores aceptables adecuados sólidos o líquidos, no
5 tóxicos, inertes, y si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

En una presentación, la invención se relaciona con un método para el tratamiento o la prevención de las enfermedades que
10 se mencionan en este texto, en especial tal como malaria, método que comprende la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I.

15 Los compuestos de fórmula I o las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente también pueden ser empleadas en combinación con una o más sustancias terapéuticamente útiles, por ejemplo, con otros agentes anti-malaria tal como quinolinas (por ejemplo, quinina, cloroquina, amodiaquina,
20 mefloquina, primaquina, y tafenoquina), agentes anti-malaria peróxido (por ejemplo artemisinín, artemeter, y artesunate), agentes anti-malaria pirimetamina-sulfadoxina (por ejemplo, Fansidar®), hidroxinaftoquinonas (por ejemplo, atovaquona), agentes anti-malaria del tipo acrolina (por ejemplo
25 pironaridina), y otros agentes anti-protozoos tales como etilstibamina, hidroxistilbamidina, pentamidina, stilbamidina, quinapiramina, puromicina, propamidina,

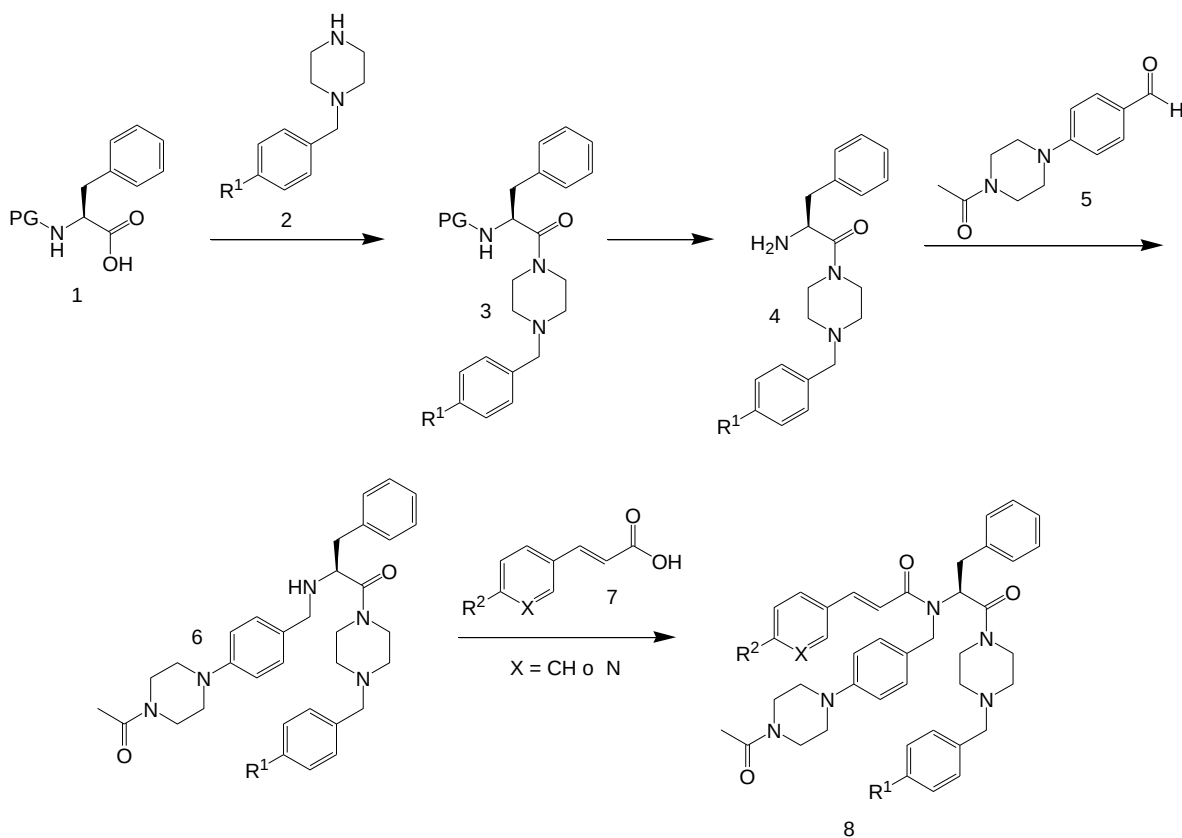
nifurtimox, melarsoprol, nimorazol, nifuroxima, aminitrozol y similares.

La presente invención también se relaciona con el uso de un
5 compuesto de fórmula I para la preparación de una composición
farmacéutica, opcionalmente para ser empleada en combinación
con una o más sustancias terapéuticamente útiles tales como
aquellas mencionadas en el párrafo precedente, para la
prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas
10 en este texto, en especial tal como malaria.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden
ser preparados de acuerdo con los procedimientos que se
describen en este texto, en especial tal como se describe en
15 la sección experimental.

En general, todas las transformaciones químicas pueden ser
llevadas a cabo de acuerdo con metodologías estándar, bien
conocidas, tal como se describe en la literatura o tal como
20 se describe en los procedimientos a continuación.

Preparación de compuestos de fórmula I, excepto de los
compuestos en los cuales R^1 es $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$:



Esquema 1

El Boc-Phe-OH 1 puede ser acoplado con el derivado 5 bencilpiperazina 2 vía un acoplamiento peptídico empleando agentes de activación tales como TBTU (o PyBOP/HOBt) en la presencia de una base tal como DIPEA (o NEM) en DCM (o DMF) a temperatura ambiente para obtener el intermediario 3. De manera alternativa, también se puede emplear Cbz-Phe-OH en la etapa de acoplamiento peptídico inicial para obtener 3. La desprotección Boc es frecuentemente llevada a cabo mediante la reacción de 3 con una solución de HCl 4 N en dioxano usando DCM como solvente, mientras que la desprotección Cbz se lleva a cabo mediante hidrogenación con catalizador Pd/C 15 en MeOH, para proveer la amina intermediario 4. La aminación

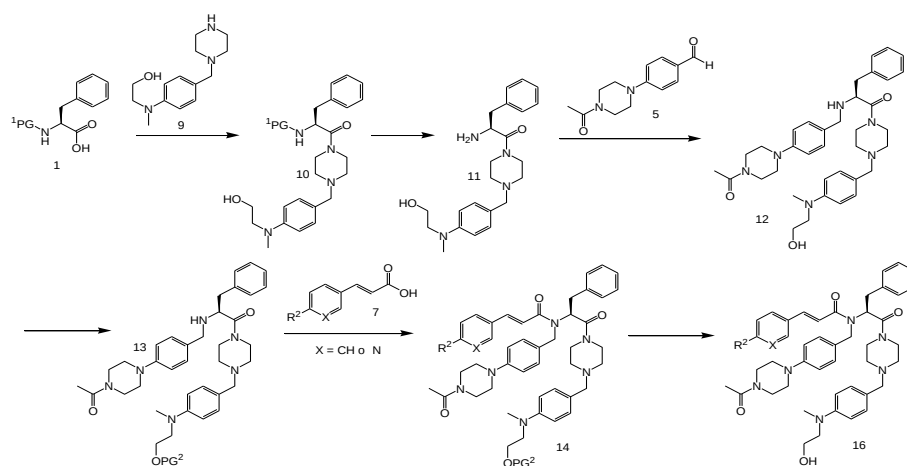
reductiva entre la amina libre 4 y el aldehído 5 a reflujo en MeOH produce la imina inestable (no dibujada en el esquema), que es reducida aún más a temperatura ambiente con NaBH_4 para proveer la segunda amina intermediaria 6. De manera

5 alternativa, la aminación reductiva puede ser obtenida en un solvente tal como CH_3CN en presencia de un reactivo de reducción tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ para proveer la amina secundaria esperada, intermediario 6. El compuesto 6 puede entonces ser

10 acoplado con un ácido carboxílico 7 empleando un reactivo peptídico de acoplamiento tal como TBTU, PyBOP/HOBt o el reactivo de Ghosez en un solvente tal como DCM (o DMF) a temperatura ambiente en presencia de una base tal como DIPEA (o NEM). De manera alternativa, el ácido carboxílico 7 puede

15 ser convertido en el cloruro ácido correspondiente (no dibujado en el esquema) empleando cloruro de oxalilo en DCM para proveer los compuestos finales 8 de formula I.

Cuando $\text{R}^1 = -\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ los compuestos de fórmula I son preparados de acuerdo con el Esquema 2.

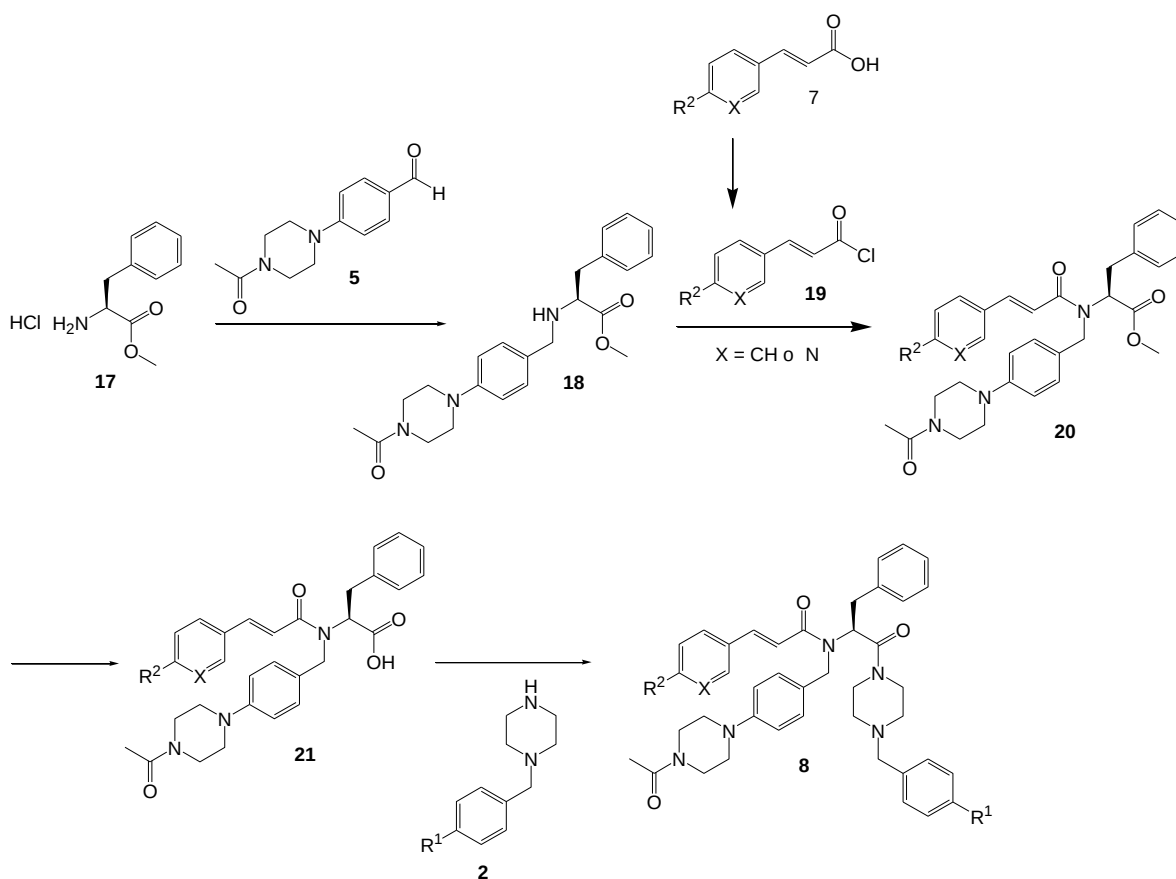


Esquema 2

El Boc-Phe-OH 1 es acoplado con el derivado bencilpiperazina 9 vía una reacción de acoplamiento peptídico empleando agentes de activación tales como TBTU (o PyBOP/HOBt) en presencia de una base tal como DIPEA (o NEM) en DCM (o DMF) a temperatura ambiente para obtener el intermediario 10. De manera alternativa, también se puede emplear Cbz-Phe-OH en la etapa de acoplamiento inicial de péptido para proveer 10. Frecuentemente, la desprotección boc es llevada a cabo mediante la reacción de 10 con una solución de HCl 4 N en dioxano usando DCM como solvente, mientras que la desprotección Cbz se lleva a cabo mediante hidrogenación con el catalizador Pd/C en MeOH, para proveer el intermediario amina 11. La aminación reductiva entre la amina libre 11 y el aldehído 5 en CH₃CN a temperatura ambiente en presencia de un agente de reducción tal como NaBH(OAc)₃ provee la amina secundaria, el intermediario 12. El grupo hidroxilo libre del compuesto 12 es protegido empleando, por ejemplo, TBDMSCl como un agente de sililación para proveer 13, que entonces es acoplado con un ácido carboxílico 7 empleando un reactivo de acoplamiento tipo péptido tal como TBTU (o PyBOP/HOBt) en un solvente tal como DCM (o DMF) a temperatura ambiente en presencia de una base tal como DIPEA. De manera alternativa, el ácido carboxílico 7 puede ser activado mediante su conversión en el cloruro ácido correspondiente (no ilustrado en el esquema) empleando cloruro de oxalilo en DCM, para posteriormente proveer el compuesto 14. Una desprotección

adicional bajo condiciones ácidas moderadas tales como HCl 1 M acuoso en MeOH o reactivos fluorados tales como TBAF proveen los compuestos finales 16 de fórmula I.

- 5 Los compuestos de fórmula I también pueden ser preparados de acuerdo con la ruta indicada en el Esquema 3.

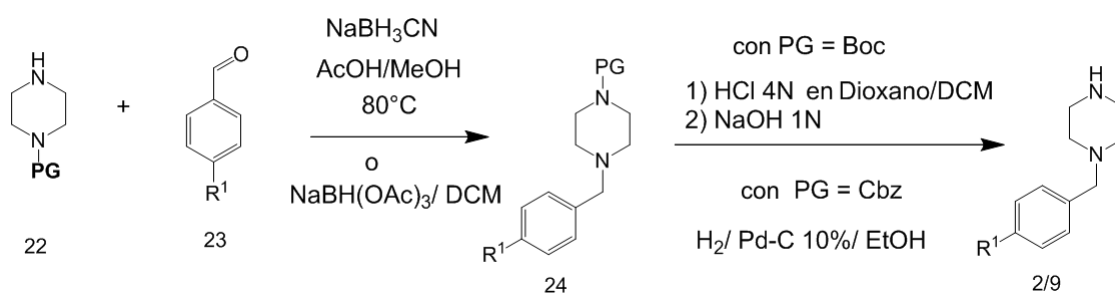


Esquema 3

- 10 La aminación reductiva entre el aminoácido H-Phe-OMe.HCl 17 y el aldehído 5 en MeOH bajo reflujo provee la imina correspondiente, que es reducida aún más como la amina secundaria 18 en presencia de un agente de reducción tal como NaBH₄ a temperatura ambiente. El producto 18 también puede ser
15 obtenido mediante el uso de las condiciones descritas

anteriormente para los compuestos 6 y 12. El éster 18 es entonces acoplado con el cloruro ácido 19 derivado del ácido carboxílico 7 empleando cloruro de oxalilo en DCM o reactivo de Ghosez. De manera alternativa, el producto 18 puede ser
5 acoplado directamente con el ácido carboxílico 7 vía una reacción de acoplamiento de péptido empleando TBTU (o PyBOP/HOBt) como agentes de acoplamiento en un solvente tal como DCM (o DMF) a temperatura ambiente en presencia de una base tal como DIPEA (o NEM). La saponificación cuidadosa del
10 éster 20 con LiOH acuoso 0,5 N en THF a 0 °C provee el ácido 21. El acoplamiento peptídico final con la bencilpiperazina 2 provee los compuestos finales 8 de fórmula I.

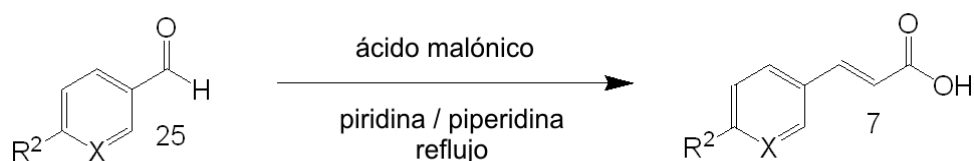
Las bencilpiperazinas 2 y 9 están disponibles en el comercio
15 y/o pueden ser sintetizadas de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis 4:



Esquema 4

20 Los ácidos cinámicos 7 están disponibles en el comercio y/o pueden ser sintetizados de acuerdo con las siguientes rutas de síntesis:

Ruta A: reacción de Knoevenagel

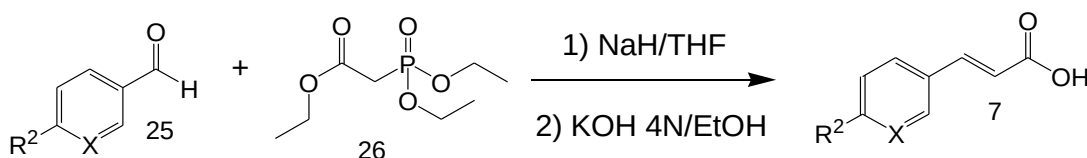


Esquema 5

5 Los ácidos cinámicos 7 se obtienen mediante el reflujo del aldehído 25 con ácido malónico en una mezcla de piperidina/ piridina (WO 00/66566).

Ruta B: Reacción de Horner-Emmons

10



Esquema 6

15 Los ácidos cinámicos 7 se obtienen en dos etapas mediante la reacción de los aldehídos 25 con fosfoacetato de trietilo 26 en presencia de una base tal como NaH en un solvente prótico tal como THF seguido de saponificación del éster de etilo resultante con KOH 4 N en EtOH.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se presentan en grados Celsius y las presiones en mbar. Salvo que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. La tasa de

las cantidades de solventes entre sí siempre está indicada en partes en volumen. Los nombres químicos para los productos finales y para los intermediarios han sido generados basándose en la fórmula estructural con la ayuda del programa
5 automático de nomenclatura de ChemDrawPro.

Condiciones analíticas del HPLC:

(I) Serie Agilent 1100 con detección UV/Vis y MS (MS: Thermo
10 Finnigan cuadripolar único). Columnas (4,6 x 50 mm, 5 µm): Waters X-Bridge C18 o Waters Atlantis T3. Condiciones básicas: eluyentes: A: MeCN, B: NH₃ concentrado en agua (1,0 mL/L). Gradiente 5 a 95% A durante 1,5 min. Tasa de flujo: 4,5 mL/min.
15 Condiciones ácidas: eluyente A: agua + TFA al 0,04%, B: MeCN. Gradiente 5 a 95% durante 1,5 min. Tasa de flujo 4,5 mL/ min.

Condiciones de HPLC preparativa:

20 Detección Gilson con UV/Vis + MS o UV/Vis + ELSD. Condiciones básicas: eluyentes: A: MeCN, B: H₂O + 0.5% NH₃ (acuoso al 25%).
(II) Columna Waters X-Bridge, 19 x 50 mm, 5 µm. Gradiente: 20 a 90% A durante 5 min. Tasa de flujo: 40 mL/min.
25 (III) Columna Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm. Gradiente: 20 a 90% A durante 6 min. Tasa de flujo: 75 mL/min.

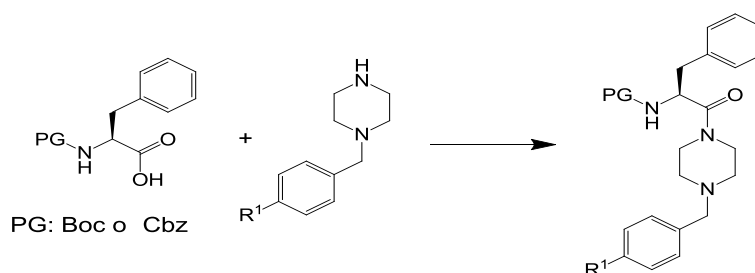
En este texto se emplean las siguientes abreviaturas:

	AcOH	ácido acético
	Boc	tert.-butiloxycarbonilo
5	Boc-Phe-OH	Boc-L-fenilalanina
	Cbz	benciloxycarbonilo
	Cbz-Phe-OH	Cbz-L-fenilalanina
	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
10	DMF	N,N-dimetilformamida
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	dietiléter
15	ELSD	detección luminosa de dispersión evaporativa
	h	hora(s)
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	H-Phe-OMe.HCl	clorhidrato de L-fenilalanina metiléster
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
20	LC-MS	cromatografía líquida - espectroscopia de masa
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MS	espectroscopia de masa
25	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	NEM	N-etil morfolina
	PBS	solución salina fosfato tamponada

	Pd/C	paladio en carbón
	PG	grupo protector
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
5	quant.	cuantitativo
	RT	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención de una sustancia en HPLC (en minutos)
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
10	TBDMSCl	tert-butildimetil clorosilano
	TBTU	O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
15	UV	ultravioleta
	Vis	visible
	#	números

**Preparación de compuestos de fórmula I vía la ruta descrita
en el Esquema 1 - Procedimientos Generales y Ejemplos:**

Método general A - etapa 1



Esquema 7

ES 2 523 739 T3

A una suspensión agitada de 1 mmol de Boc-Phe-OH o Cbz-Phe-OH en 0,6 mL de DCM seco (o DMF) bajo nitrógeno se agregan sucesivamente 1 mmol de TBTU y 2 mmol de NEM. La suspensión amarillo claro resultante es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar una solución 1 mmol de bencilpiperazina en 0,25 mL de DCM seco (o DMF). La mezcla de reacción obtenida es agitada aún más a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez que la reacción se ha completado, ésta es diluida con DCM y apagada con una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa es extractada con DCM (X3), las fases orgánicas combinadas son sucesivamente lavadas con H₂O y solución salina, secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía *flash* (SiO₂ 60F) para obtener el compuesto del título.

Intermediarios 1

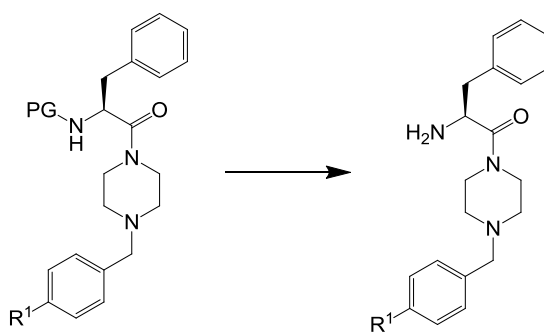
R ¹ /PG	Nombre químico	Rendimiento	LC-MS	
			R _t (min)	[M+H] ⁺
H/Boc	tert-butil éster de ácido (S)-[1-Bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico	Cuant.	0,98*	424,22
CN/Boc	tert-butil éster de ácido (S)-{1-Bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico	94%	0,92*	449,12

N(CH ₃) ₂ / Boc	tert-butil éster de ácido (S)-{1-Bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico	Cuant.	0,96*	467,23
Cl/Boc	tert-butil éster de ácido (S)-{1-Bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico	Cuant.	1,01*	457,79
S(O ₂)Me/ Cbz	(S)-Bencil (1-(4-(4-(metilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) carbamato	76%	0,62**	536,16
S(O ₂)Et/ Cbz	(S)-Bencil (1-(4-(4-(etilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) carbamato	47%	0,64**	550,17

* Analíticas I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

** Analíticas, columna Waters Atlantis T3, condiciones ácidas

Método general - etapa 2



Esquema 8

Con PG = Boc:

A una solución de 1 mmol de la amina Boc-protegida en 9 mL de DCM seco a 0 °C se agregan gota a gota 4,5 mL de HCl 4 N en dioxano. La mezcla de reacción resultante es agitada a
 5 temperatura ambiente durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno, es enfriada hasta 0 °C y es cuidadosamente neutralizada hasta pH = 7 con una solución acuosa de NaOH 1 N. La fase acuosa es entonces extractada con DCM (X3). Las fases orgánicas combinadas son sucesivamente lavadas con H₂O y solución
 10 salina, secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener la amina primaria libre, que es empleada en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 Con PG = Cbz:

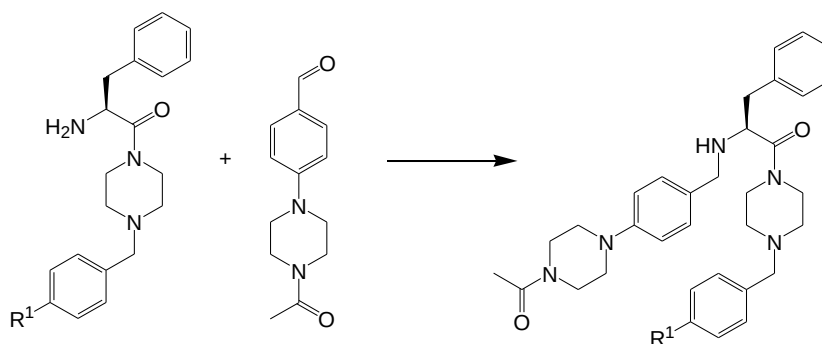
Una mezcla de 2 mmol de la amina Cbz-protegida, Pd-C 10% (100 mg) en EtOH seco (25 mL) es agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción es filtrada empleando Celite y concentrada bajo
 20 presión reducida para obtener la amina primaria libre, que es empleada en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediarios 2

R ¹	Nombre químico	Rendimiento	LC-MS	
			R _t (min)	[M+H] ⁺
H	(S)-2-Amino-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona	Cuant.	0,79*	324,29
CN	(S)-4-[4-(2-Amino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo	Cuant.	0,74*	349,16
N(CH ₃) ₂	(S)-2-Amino-1-[4-(4-dimetilaminobencil)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona	Cuant.	0,78*	367,19
Cl	(S)-2-Amino-1-[4-(4-clorobencil)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona	Cuant.	0,82*	358,11
S(O ₂)Me	(S)-2-Amino-1-(4-(4-(metilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona	89%	0,37**	401,79
S(O ₂)Et	(S)-2-Amino-1-(4-(4-(etilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona	88%	0,4**	416,07

* Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

** Analítica, columna Waters Atlantis T3, condiciones ácidas.

Métodos generales C1 & C2 - etapa 3

Esquema 9

5

Método general C1:

Una solución de 1 mmol de amina y 1 mmol de aldehído en 5 mL de MeOH seco es sometida a reflujo durante 24 h bajo nitrógeno. La mezcla resultante es entonces enfriada a temperatura ambiente antes de la adición de 1,5 mmol de NaBH₄ en porciones. La mezcla heterogénea que se obtiene es agitada aún más durante 2 h a temperatura ambiente, apagada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y extractada con EtOAc (X3). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía *flash* (SiO₂ 60F) para obtener el compuesto del título.

20

Método general C2:

A una solución de 1 mmol de amina y 1 mmol de aldehído en 5 mL de CH₃CN seco se agregan poco a poco 1,5 mmol de

NaBH(OAc)₃. La mezcla heterogénea resultante es agitada aún más durante 4 h a temperatura ambiente, apagada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y extractada con EtOAc (X3). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía *flash* (SiO₂ 60F) para obtener el compuesto del título.

Intermediarios 3

R ¹	Nombre químico	Rendimiento	LC-MS	
			R _t (min)	[M+H] ⁺
H	(S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona	77%	0,84*	540,30
CN	(S)-4-(4-{2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-3-fenil-propionil}-piperazin-1-ilmetil)-benzonitrilo	81%	0,79*	565,16
N(CH ₃) ₂	(S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-1-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona	64%	0,83*	583,20

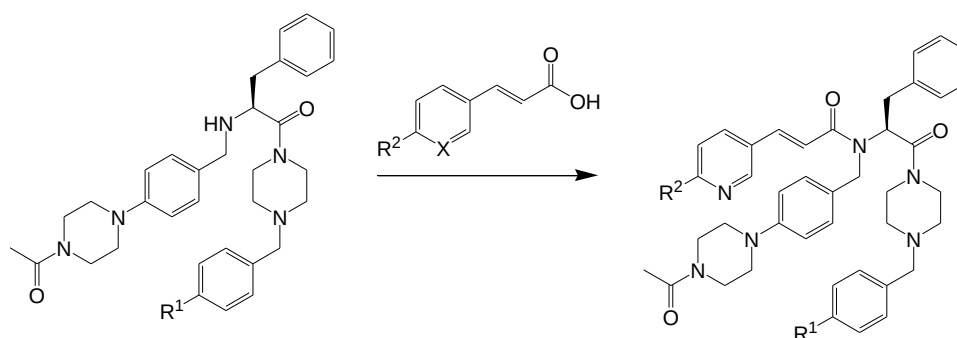
Cl	(S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-1-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona	76%	0,88*	574,10
S(O ₂)Me	(S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-1-[4-(4-metilsulfonil-bencil)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona	52%	0,43**	618,22
S(O ₂)Et	(S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-1-[4-(4-etilsulfonil-bencil)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona	80%	0,45**	632,2

* Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

** Analítica, columna Waters Atlantis T3, condiciones ácidas.

Métodos generales D1 y D2 - etapa 4

5



Esquema 10

Método general D1:

A una solución de 1 mmol de ácido cinámico en 5 mL de DCM seco bajo nitrógeno se agregan 1,4 mmol de 1-cloro-N,N-2-trimetilpropenilamina (reactivo de Ghosez). La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar una solución de 1 mmol de amina y 3 mmol de DIPEA en 4 mL de DCM seco. La mezcla de reacción es agitada aún más a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez completa, se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla es extractada con DCM (X3). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es purificado ya sea mediante cromatografía *flash* (SiO₂ 60F) o mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto final.

Método general D2:

A una solución (o suspensión) de 1,05 mmol de ácido cinámico en 3,5 mL de DCM seco bajo nitrógeno a 0 °C se agregan 1,1 mmol de cloruro de oxalilo y 3 gotas de DMF. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 1 h, enfriada hasta 0 °C antes de agregar una solución de 1 mmol de amina y 2 mmol de DIPEA en 3 mL de DCM seco. La mezcla de reacción es agitada aún más a temperatura ambiente durante toda la noche. Al completar, se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla es extractada con DCM (X3). Las

fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es purificado ya sea mediante cromatografía *flash* (SiO_2 60F) o mediante HPLC preparativa
5 para obtener el compuesto final.

Compuesto del Ejemplo #	Nombre químico	LC-MS	
		R_t (min)	$[M+H]^+$
1**	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	1,00*	738,37
2	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etil-fenil)-acrilamida	1,02*	698,45
3	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-tert-butyl-fenil)-acrilamida	1,06*	726,46
4	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida	0,98*	714,26
5	metil éster de ácido (S)-4-(2-{[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbamoil}-vinil)-benzónico	0,94*	728,39

ES 2 523 739 T3

6	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida	0,88*	748,36
7	(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-acrilamida	0,86*	727,37
8	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida	1,02*	728,40
9	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida	1,00*	728,43
10	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida	1,05*	712,28
11	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	0,99*	781,18
12	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida	0,94*	782,19
13	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilamida	0,91*	744,20

ES 2 523 739 T3

14	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-etoxi-piridin-3-il)-acrilamida	0,94*	758,22
15	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida	0,97*	757,17
16	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida	0,87*	791,15
17	(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida	0,85*	770,22
18	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida	1,00*	771,27
19	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida	0,99*	771,25
20	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida	1,00*	741,28
21	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida	0,95*	779,15

22	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida	1,05*	769,26
23	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida	1,03*	755,28
24	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	0,96*	763,11
25	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida	0,93*	739,22
26	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida	0,84*	773,00
27	(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida	0,82*	752,02
28	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida	0,97*	753,15
29	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida	0,96*	753,18

ES 2 523 739 T3

30	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida	0,97*	723,19
31	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida	0,92*	761,06
32	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida	0,99*	737,23
33	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilamida	0,97*	778,97
34	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida	1,02*	751,21
35	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida	1,00*	748,13
36	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida	0,90*	782,11
37	(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida	0,88*	761,18

ES 2 523 739 T3

38	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida	1,03*	762,18
39	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida	1,02*	762,13
40	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida	1,04*	732,25
41	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida	0,98*	770,15
42	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida	1,06*	745,96
43	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida	1,08*	760,13
44	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxifenil)-acrilamida	0,73***	806,37

ES 2 523 739 T3

45	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida	0,78***	804,37
46	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxifenil)-acrilamida	0,76***	806,37
47	(S)-N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)bencil)-N-(1-(4-(4-(metilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida	0,75***	816,23
48	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(etilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxifenil)-acrilamida	0,77***	820,43
49	(S)-N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)bencil)-N-(1-(4-(4-(etilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida	0,76***	829,85

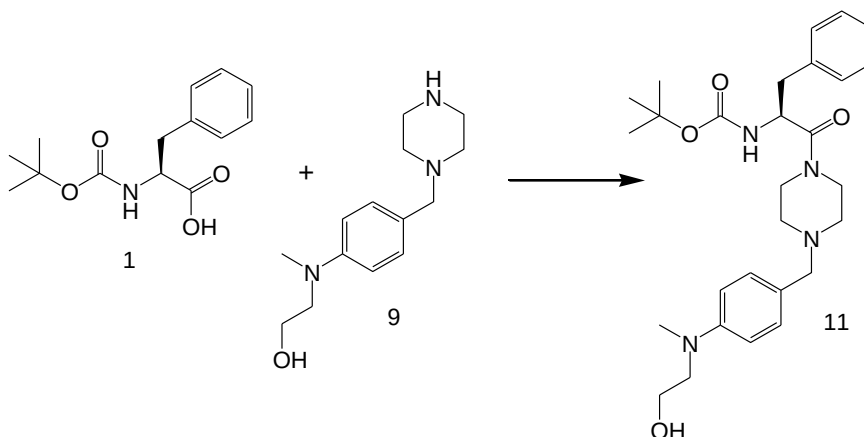
* Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

** Ejemplo de Referencia

*** Analítica, columna Waters Atlantis T3, condiciones ácidas.

Preparación de compuestos de fórmula I vía la ruta delineada
en el Esquema 2 - Procedimientos Generales y Ejemplos:

Etapa 1: tert-butil éster de ácido (S)-[1-Bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico.



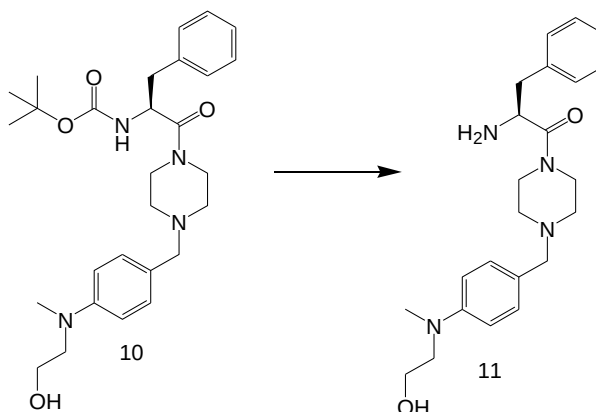
5

Esquema 11

De acuerdo con el Método general A, se emplean 60 mmol de Boc-Phe-OH para proveer el compuesto del título con un rendimiento del 50%. $R_t = 0,87$; $[M+H]^+ = 497,42$ (Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas).

10

Etapa 2: (S)-2-Amino-1-(4-{4-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona.



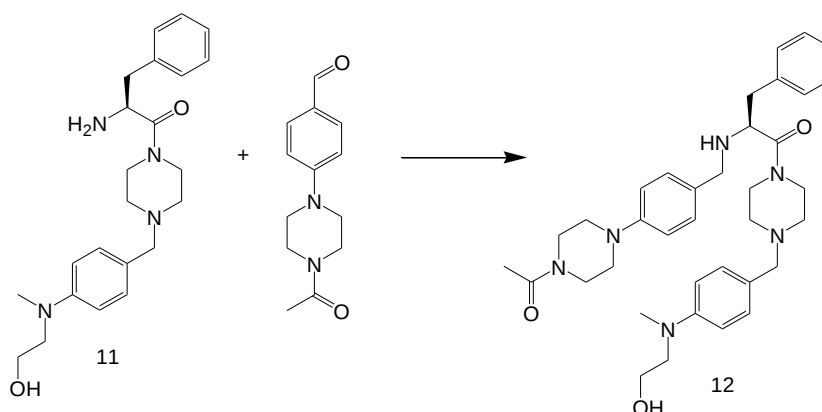
15

Esquema 12

De acuerdo con el método general B, se emplean 12 mmol de la amina Boc-prottegida 10 para proveer el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. $R_t = 0,69$; $[M+H]^+ = 397,18$ (Analítico I, Columna X-Bridge, condiciones básicas).

5

Etapa 3: (S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-1-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona.



10

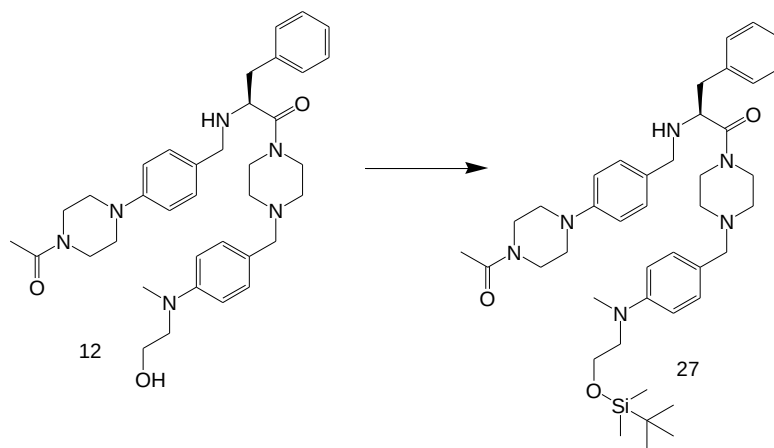
Esquema 13

De acuerdo con el método general C2, se emplean 11,4 mmol de la amina libre 11 para proveer el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. $R_t = 0,74$; $[M+H]^+ = 613,24$ (Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas).

15

Método general E - etapa 4: (S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-1-[4-(4-{[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-3-fenil-propan-1-ona.

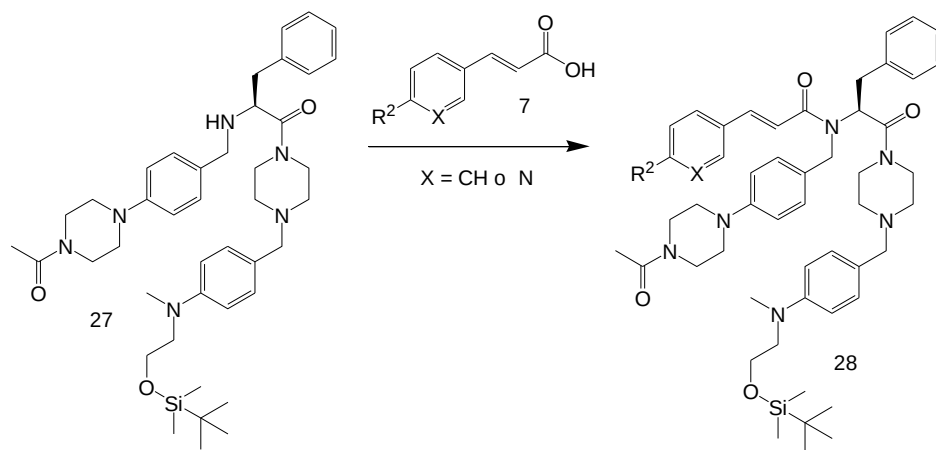
20



Esquema 14

Se agregan 3 mmol de TBDMSCl poco a poco a una solución de 1
 5 mmol del hidroxilo 12 y 3 mmol de imidazol en 5 mL de DMF
 seco a temperatura ambiente. La solución amarilla es agitada
 a temperatura ambiente durante 16 h, apagada con H₂O y
 extractada con EtOAc (X3). Las fases orgánicas combinadas son
 lavadas con solución salina, secadas empleando Na₂SO₄,
 10 filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es
 purificado mediante cromatografía flash (SiO₂ 60F; DCM/MeOH
 92:8 a 95:5) para obtener el compuesto del título como una
 espuma amarilla con un rendimiento del 81%. R_t = 1,12 min;
 [M+H]⁺ = 727,31. (Analítica I, columna X-Bridge, condiciones
 15 básicas).

Etapa 5



Esquema 15

Los compuestos de fórmula 28 se obtienen de acuerdo con los
5 métodos generales D1 o D2.

Interme- diario #	Nombre químico	LC-MS*	
		Rt (min)	[M+H] ⁺
4	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butyl-dimetil-silanoloxi)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	1,21	925,21
5	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butyl-dimetil-silanoloxi)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida	1,15	926,27
6	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butyl-dimetil-silanoloxi)-etil]-metil-	1,14	888,29

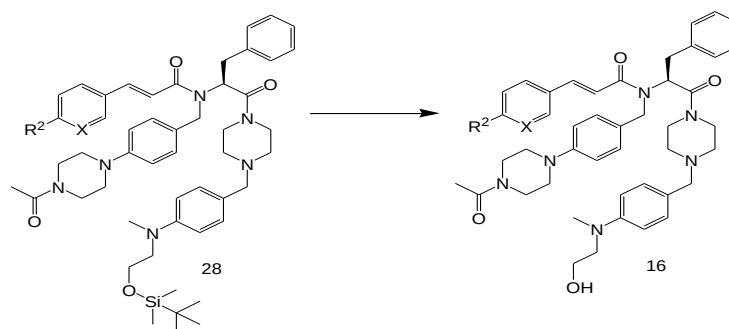
ES 2 523 739 T3

	amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilamida		
7	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-etoxi-piridin-3-il)-acrilamida	1,19	902,33
8	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida	1,20	901,29
9	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida	1,09	935,21
10	(S)-3-(4-acetil-amino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida	1,08	914,29
11	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-metil-amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida	1,24	915,28
12	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-metil-	1,22	915,32

	amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo- etil)-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida		
13	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert- butil-dimetil-silanoloxi)-etil]-metil- amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo- etil)-3-(4-etil-fenil)-acrilamida	1,25	885,35
14	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert- butil-dimetil-silanoloxi)-etil]-metil- amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo- etil)-3-(4-difluorometoxi-fenil)- acrilamida	1,15	923,21
15	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert- butil-dimetil-silanoloxi)-etil]-metil- amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo- etil)-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida	1,29	899,32
16	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-{[2-(tert- butil-dimetil-silanoloxi)-etil]-metil- amino}-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo- etil)-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida	1,32	913,29

* Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

Método general F - Etapa 6



Esquema 16

ES 2 523 739 T3

A una solución de 1 mmol del alcohol 28 protegido en 3,5 mL de THF seco bajo nitrógeno a 0 °C se agregan 3,5 mmol de TBAF (solución 1 M en THF). La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 4 h y enfriada hasta 0 °C. Al completar se agrega H₂O y la mezcla es extractada con DCM (X3). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es purificado ya sea cromatografía *flash* (SiO₂ 60F) o mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto final.

Compuesto del Ejemplo #	Nombre químico	LC-MS*	
		R _t (min)	[M+H] ⁺
50	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	0,91	811,21
51	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida	0,86	812,24
52	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilamida	0,82	774,25
53	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-	0,85	788,24

ES 2 523 739 T3

	bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-etoxi-piridin-3-il)-acrilamida		
54	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida	0,88	787,19
55	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida	0,80	821,18
56	(S)-3-(4-acetil-amino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-acrilamida	0,77	800,21
57	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida	0,92	801,22
58	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida	0,91	801,25
59	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-	0,92	771,29

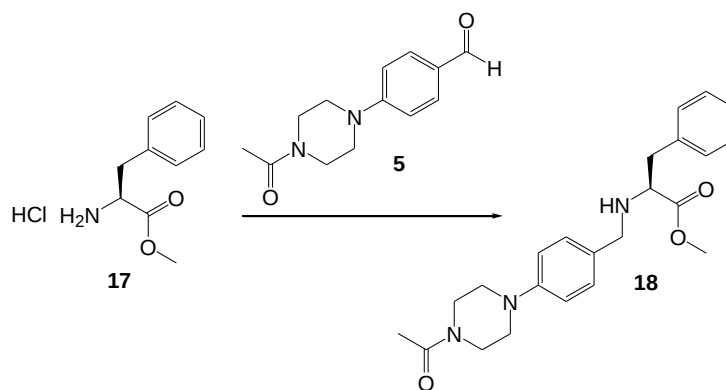
	il)-2-oxo-etil]-3-(4-etil-fenil)- acrilamida		
60	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi- etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1- il)-2-oxo-etil]-3-(4-difluorometoxi- fenil)-acrilamida	0,87	808,87
61	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi- etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1- il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropil-fenil)- acrilamida	0,94	787,34
62	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)- bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi- etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1- il)-2-oxo-etil]-3-(4-tert-butyl-fenil)- acrilamida	0,97	799,22

* Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

Preparación de compuestos de fórmula I vía la ruta descrita en el Esquema 3 - Procedimientos Generales y Ejemplos:

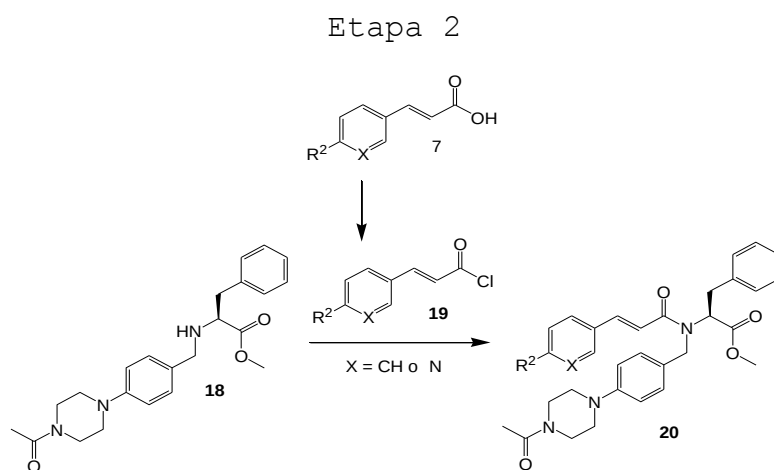
5

Etapas 1: metil éster de ácido (S)-2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencilamino]-3-fenil-propiónico.



Esquema 17

La amina secundaria 18 es obtenida de acuerdo con los Métodos generales C1 o C2 y es empleada en la etapa siguiente sin mayor purificación. $R_t = 0,82$; $[M+H]^+ = 396,20$ (Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas).

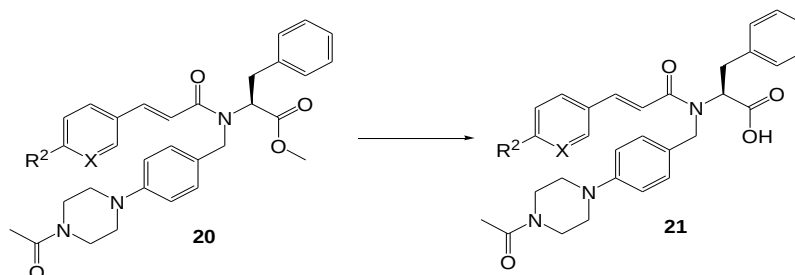


Esquema 18

Los compuestos de fórmula 20 se obtienen de acuerdo con los métodos generales D1 o D2.

Interme- diario #	Nombre químico	Rendi- miento	LC-MS		
			t_R (min)	$[M+H]^+$	Condiciones
17	Metil éster de ácido (S)- 2-{[4-(4-acetil- piperazin-1-il)-bencil]- [3-(4-trifluorometil- fenil)-acrilóil]-amino}- 3-fenil-propiónico	70%	0,96	594,15	Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas

Método general G - Etapa 3



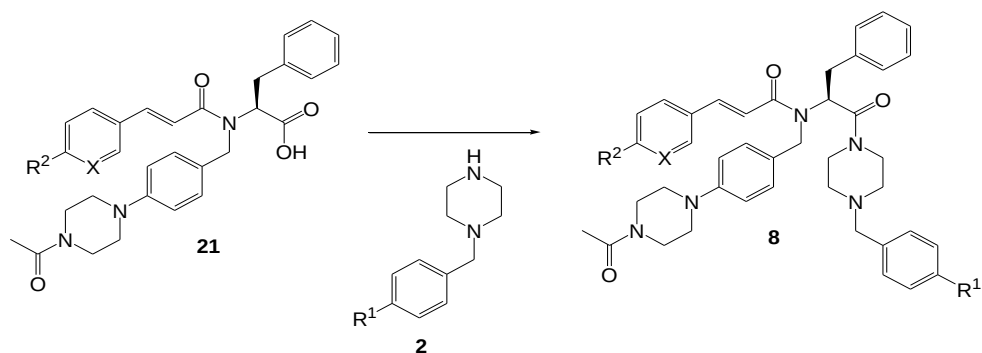
Esquema 19

5

A una solución de 1 mmol de metil éster 20 en 8 mL de Et₂O y 2 mL de H₂O a 0 °C se agregan gota a gota 10 mmol de NaOH 2 M acuoso. La mezcla de reacción es agitada aún más a temperatura ambiente durante 2-3 h. Al completar, la fase acuosa es acidificada hasta pH = 2-3 con HCl 1 N y luego es extractada con EtOAc (X3). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas empleando Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo es empleado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

Intermedio #	Nombre químico	Rendimiento	LC-MS		
			t _R (min)	[M+H] ⁺	condiciones
18	Ácido (S)-2-{[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilolil]-amino}-3-fenil-propiónico	78%	0,97	580,12	Analítica I, Columna X-Bridge, condiciones básicas

Etapa 4



Esquema 20

- 5 Los compuestos de fórmula 8 son obtenidos de acuerdo con el método general A. El residuo es purificado ya sea mediante cromatografía *flash* (SiO₂ 60F) o mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto final.

Compuesto del Ejemplo #	Nombre químico	LC-MS*	
		R _t (min)	[M+H] ⁺
63	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	0,99	768,24
64	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	0,99	783,22
65	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-isopropoxi-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida	1,02	796,24

* Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

Los compuestos de los ejemplos 66 a 73 son obtenidos de acuerdo con el método general D2.

Compuesto del Ejemplo #	Nombre químico	LC-MS*	
		R _t (min)	[M+H] ⁺
66	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}cinamamida	0,94	713,13
67	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-[4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(p-tolil)acrilamida	0,97	727,45
68	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-propilfenil)acrilamida	1,04	755,45
69	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-metoxifenil)acrilamida	0,93	743,46
70	(S)-3-(4-acetil-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida	0,91	755,43

71	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-3-(4-cianofenil)-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida	0,92	738,44
72	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-fluorofenil)acrilamida	0,95	731,42
73	(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-3-(4-clorofenil)-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida	0,98	747,28

* Analítica I, columna X-Bridge, condiciones básicas.

Actividad anti-malaria in vitro: Ensayo in vitro para
Plasmodium falciparum

5

Se determina la actividad *in vitro* en contra de las etapas eritrocíticas de *P. falciparum* en glóbulos rojos humanos empleando un ensayo de incorporación de [³H] hipoxantina. En este ensayo se emplea una cepa sensible a todos los fármacos conocidos (*P. falciparum* NF54) y todos los compuestos ensayados son comparados por su actividad con los fármacos estándar cloroquina (sigma C6628) y artesunato (sigma 36, 159-3). Los compuestos, ensayados en duplicado, son diluidos en serie con medio de clasificación [medio RPMI 1640, suplementado con HEPES (5,94 g/L), NaHCO₃ (2,1 g/L), neomicina (100 U/mL), y Albumax (5 g/L) o suero humano (concentración final del 50%)] en placas de micro titulación de 96 pocillos

en un rango de concentraciones apropiado. A continuación, se agregan los cultivos de parásitos incubados en medio de clasificación que contiene glóbulos rojos humanos lavados a 2,5% hematocritos (0,3% parasitemia) a los compuestos

5 diluidos en serie y se los incuba en una atmósfera humidificante a 37 °C, 4% de CO₂, 3% de O₂, y 93% de N₂. Después de 48 h, se agrega [³H] hipoxantina (0,5 µCi) a cada pocillo de una placa. Las placas son incubadas durante 24 horas adicionales bajo las mismas condiciones y luego son

10 cosechadas con un cosechador de células Betaplate (Wallac) y son lavadas con agua destilada. Los filtros secos son insertados en película plástica con 10 mL de fluido centelleante, y son contados en un contador de líquido de centelleo Betaplate. Los valores IC₅₀ son calculados a partir

15 de curvas de inhibición sigmoideas empleando Microsoft Excel.

Tabla 1: valores IC₅₀ (nM) para los compuestos de fórmula I:

Compuesto del ejemplo #	IC ₅₀ en NF54 (con Albumax)	IC ₅₀ en NF54 (con 50% de suero)
1 (Ejemplo de Referencia)	5,1	27,6
2	2,0	10
3	1,9	8,5
4	1,9	10
5	3,9	12
6	9,4	32
7	3,1	40
8	1,8	13,4
9	2,4	7,3
10	3,0	8,6

ES 2 523 739 T3

11	4, 0	21
12	17	74
13	12	46
14	3, 7	20
15	1, 7	6, 8
16	5, 5	13, 3
17	4, 3	39
18	2, 5	11, 8
19	2, 6	9, 3
20	1, 2	7, 1
21	1, 9	7
22	1, 3	10, 9
23	1, 3	9, 5
24	2, 8	13, 9
25	1, 2	4, 7
26	18	33
27	1, 8	12, 9
28	1, 1	3, 6
29	1, 1	3, 7
30	0, 9	5, 0
31	1, 7	3, 8
32	0, 5	4, 4
33	3, 3	10, 9
34	0, 5	3, 8
35	2, 9	9
36	7, 8	28
37	3, 2	28
38	1, 8	9
39	2, 3	11
40	1, 7	10, 5
41	2, 9	12, 5
42	1, 7	13, 7

ES 2 523 739 T3

43	1, 1	13, 5
44	0, 4	2, 8
45	0, 2	1, 8
46	0, 4	1, 1
47	0, 5	3, 5
48	0, 5	1, 6
49	0, 8	3, 1
50	1, 6	9, 3
51	10, 7	29, 8
52	10	33
53	4, 3	12, 4
54	1, 6	5, 9
55	7, 5	14, 8
57	1, 7	5, 1
58	1, 4	3, 9
59	1, 6	3, 8
60	3	8, 1
61	1, 2	6, 7
62	0, 7	3, 2
63	3, 2	17, 8
64	3, 5	43
65	2, 8	14
66	24, 6	113
67	< 3, 1	17, 5
68	0, 7	8
69	< 3, 1	17
70	< 3, 1	16
71	18	62
72	10	91
73	3, 3	26
Cloroquina	4, 2	3, 8
Artesunato	2, 7	1

Estudios de eficacia anti-malaria *in vivo*

La actividad anti-malaria in-vivo es determinada para grupos de tres ratones NMRI hembra (20-22 g) infectados de manera intravenosa en el día 0 con la cepa GFP-ANKA de *P. berghei* (0,2 mL de suspensión salina heparinizada que contiene 2×10^7 eritrocitos parasitados). En los ratones de control, la parasitemia típicamente alcanza hasta aproximadamente 40% hacia día 3 después de la infección. Los compuestos son formulados en Tween 80/etanol (7%/3%), frecuentemente a concentraciones de 10 mg/mL. Los compuestos son administrados en un volumen de 10 mL/kg de manera oral en dosis únicas (1x100 mg/kg, 24 h después de la infección). 48 h después del tratamiento con el fármaco (día 3 post-infección), se obtiene 1 µL de sangre de cola, se la resuspende en 1 mL de tampón PBS y se determina la parasitemia con un FACScan (Becton Dickinson) mediante el conteo de 100.000 glóbulos rojos. La actividad es calculada como la diferencia entre el valor medio del grupo de control y los grupos tratados, expresada como porcentaje relativo al grupo de control.

Tabla 2: Actividad (inhibición de parasitemia) de los compuestos de fórmula I después de una única dosis oral de 100 mg/kg expresada como porcentaje relativo al grupo de control

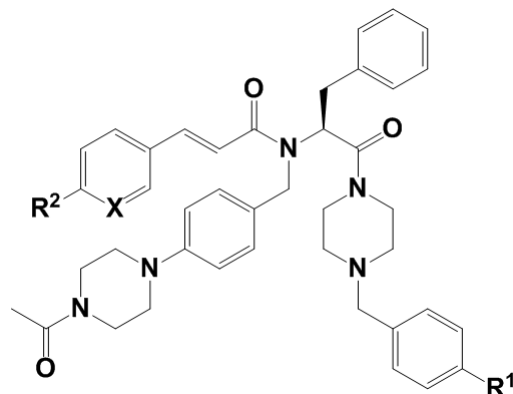
ES 2 523 739 T3

Compuesto del ejemplo #	Actividad [%]	Compuesto del ejemplo #	Actividad [%]
1*	< 40	34	99,2
2	94,1	35	98,7
3	98,7	36	46,8
4	97,4	38	98,5
5	< 40	39	99
6	80,4	40	93,6
7	44,7	41	71
8	99,4	42	97,3
9	99,1	43	98,7
10	96	44	99,0
15	99	45	99,4
16	85,9	46	98,9
18	99,1	47	98,4
19	99,2	48	99
20	98,5	49	98,6
21	98,8	50	98
22	99,3	52	< 40
23	99,1	53	52,3
24	79,2	54	93,7
25	99,1	55	< 40
27	< 40	57	98,2
28	99,3	58	98,2
29	99,2	59	96,5
30	97,7	60	78,3
31	88,9	61	98,8
32	98,5	62	99,4
33	97,4		

* Ejemplo de referencia

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en la cual

5

♦ X es CH o N;

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, tert-butilo, ciano, halógeno, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilo, o acetilamino; o

10

♦ X es CH, R^1 es hidrógeno, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, o metoxycarbonilo; o

15

♦ X es CH, R^1 es ciano, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

20

♦ X es CH, R^1 es cloro, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

♦ X es CH, R^1 es metoxilo o isopropoxilo, y R^2 es trifluorometilo; o

♦ X es CH, R^1 es metilsulfonil o etilsulfonilo, y R^2 es trifluorometilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo,
5 n-propoxilo, isopropoxilo, o difluorometoxilo;

o una sal de un tal compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

10 ♦ X es CH o N;

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, tert-butilo, ciano, halógeno, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo,

15 metilsulfonilo, acetilo, o acetilamino; o

♦ X es CH, R^1 es hidrógeno, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, o metoxicarbonilo; o

♦ X es CH, R^1 es ciano, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

♦ X es CH, R^1 es cloro, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

25 ♦ X es CH, R^1 es metoxilo o isopropoxilo, y R^2 es trifluorometil;

o una sal de un tal compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

5 ♦ X es CH o N;

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

R^2 representa etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

10 ♦ X es CH, R^1 es hidrógeno, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, o metoxicarbonilo; o

♦ X es CH, R^1 es ciano, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

15

♦ X es CH, R^1 es cloro, y R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o

20 ♦ X es CH, R^1 es metoxilo o isopropoxilo, y R^2 es trifluorometilo;

o una sal de un tal compuesto.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

25

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, tert-butilo, ciano, halógeno, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilo, o acetilamino;

5 o una sal de un tal compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

R^1 representa $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$; y

10 R^2 representa etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino; o una sal de un tal compuesto.

15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en el cual X es CH, o una sal de un tal compuesto.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en el cual X es N, o una sal de un tal compuesto.

20

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el cual R^1 representa $-\text{NO}_2$, o una sal de un tal compuesto.

25 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el cual R^1 representa $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o una sal de un tal compuesto.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el cual R^1 representa -
NCH₃(CH₂CH₂OH), o una sal de un tal compuesto.

5

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en el cual R^2 es etilo, isopropilo, tert-butilo, etoxilo, n-propoxilo, o isopropoxilo, o una sal de un tal compuesto.

10

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual R^2 es isopropoxilo, o una sal de un tal compuesto.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 4 a 10, en el cual R^2 es trifluorometilo, difluorometoxilo, metilsulfonilo, o acetilamino, o una sal de un tal compuesto.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
20 reivindicaciones 4 a 10, en el cual R^2 es metoxilo, o una sal de un tal compuesto.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 4 a 10, en el cual R^2 es hidrógeno, metilo,
25 n-propilo, ciano, halógeno, o acetilo, o una sal de un tal compuesto.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado desde el grupo que consiste en :

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

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(6-etoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-dimetilamino-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(6-etoxi-piridin-3-il)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-bencil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida, y

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida,
o sales de estos compuestos.

5

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado desde el grupo que consiste en :

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}cinnamamida,

10

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-[4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(p-tolil)acrilamida,

15

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-propilfenil)acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-metoxifenil)acrilamida,

20

(S)-3-(4-acetil-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-3-(4-cianofenil)-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-

25

fenilpropan-2-il}acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}-3-(4-fluorofenil)acrilamida, y
 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)bencil]-3-(4-clorofenil)-N-{1-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il}acrilamida,
 o sales de estos compuestos.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
 seleccionado desde el grupo que consiste en :

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

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

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

metil éster de ácido (S)-4-(2-{[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbamoil}-vinil)-benzónico,

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

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

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

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

10 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-[1-bencil-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-

15 trifluorometil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-

20 metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida,

25 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-

trifluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-metansulfonil-fenil)-acrilamida,

(S)-3-(4-acetilamino-fenil)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxi-fenil)-acrilamida,

5 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-etil-fenil)-acrilamida,

10 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-difluorometoxi-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropil-fenil)-acrilamida,

15 (S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butil-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-acrilamida, y

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

25 o sales de estos compuestos.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado desde el grupo que consiste en :

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-isopropoxifenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-tert-butyl-fenil)-acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(metilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxifenil)-acrilamida,

(S)-N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)bencil)-N-(1-(4-(4-(metilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida,

(S)-N-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-bencil]-N-{1-bencil-2-[4-(4-(etilsulfonil)-bencil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(4-propoxifenil)-acrilamida, y

(S)-N-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)bencil)-N-(1-(4-(4-(etilsulfonil)bencil)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilamida,

o sales de estos compuestos.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un material portador farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición de acuerdo con la reivindicación 20, para ser empleada como un medicamento.

5

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para ser empleada en el tratamiento y/o prevención de infecciones por protozoos.

10

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para ser empleado en el tratamiento y/o la prevención de la malaria.

15

24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la
20 prevención de infecciones por protozoos.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24 para el tratamiento y/o prevención de la malaria.