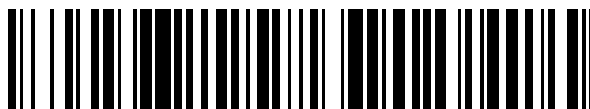


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 711**

51 Int. Cl.:

C07D 241/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2010** **PCT/ES2010/000349**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011** **WO11012746**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2010** **E 10803937 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 2460798**

54 Título: **Compuestos inhibidores de Apaf-1**

30 Prioridad:

30.07.2009 ES 200901757

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

18.10.2019

73 Titular/es:

SPIRAL THERAPEUTICS, INC (100.0%)
1000 Marina Boulevard, suite 105
Brisbane, CA 94005, US

72 Inventor/es:

MESSEGUER PEYPOCH, ÀNGEL;
MOURE FERNÁNDEZ, ALEJANDRA;
GONZÁLEZ PINACHO, DANIEL;
MASIP MASIP, ISABEL;
PEREZ PAYÁ, ENRIQUE;
GARCIA VILLAR, NATIVIDAD;
MONLLEÓ MAS, ESTER y
CATENA RUIZ, JUANLO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 727 711 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).

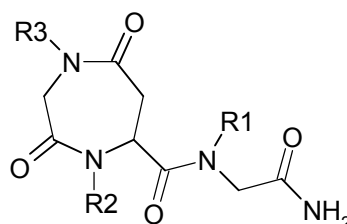
DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de Apaf-1

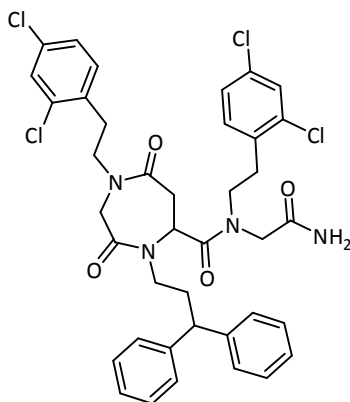
- 5 La presente invención se refiere a compuestos para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos causados por muerte celular por apoptosis o para la prevención de procesos degenerativos causados por la muerte celular por apoptosis.

ESTADO DE LA TÉCNICA

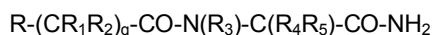
- 10 La apoptosis, o muerte celular programada, es un fenómeno fisiológico complejo implicado en el mantenimiento de la homeostasis celular. La apoptosis está regulada por múltiples mecanismos celulares de control a causa de su papel central en el mantenimiento de la salud. Muchas patologías tienen su base en una disfunción de la apoptosis. Así, un exceso de muerte celular por apoptosis puede afectar a la funcionalidad del tejido (p.e. muerte de cardiomiocitos en los casos de infarto de miocardio), mientras que una apoptosis excesivamente inhibida conlleva la supervivencia celular descontrolada (p.e. procesos neoplásicos). Los componentes celulares que regulan la apoptosis se encuentran en un constante equilibrio dinámico en una célula sana. Existen al menos dos vías bien caracterizadas de activación de la cascada apoptótica de las caspasas. Una de ellas, la vía extrínseca se activa por señalización extracelular y requiere de la participación de receptores específicos de membrana. La vía intrínseca responde al estrés celular, agentes tóxicos, radiación, agentes oxidantes, sobrecarga de Ca^{2+} , lesión al DNA; se activa en respuesta a oncogenes, e implica la desestabilización de la mitocondria. En algunas condiciones fisiopatológicas (por ejemplo, anoxia en células de órganos que deben ser transplantados, tratamiento con sustancias tóxicas) la apoptosis está incrementada y las células mueren en exceso, imposibilitando la funcionalidad del tejido afectado y comprometiendo en algunos casos su supervivencia.
- 25 Los mecanismos moleculares de inducción de la apoptosis conllevan la activación de unas proteínas con actividad proteasa denominadas caspasas, conocidas también como efectores de la apoptosis. Para que éstas puedan activarse es necesaria la formación de un complejo molecular denominado apoptosoma. El apoptosoma está formado por citocromo c, procaspasa-9 y el factor 1 activador de la peptidasa apoptótica (Apaf-1, Apoptotic Peptidase Activating Factor 1). Se ha demostrado que la inhibición de Apaf-1 inhibe la formación del complejo apoptosoma y que ello provoca una inhibición de la apoptosis (medida a través de la activación de caspasa 3). En ensayos celulares en los que apoptosis se induce mediante hipoxia (disminución de la concentración de oxígeno en el aire) o mediante compuestos químicos, se ha observado un incremento de la supervivencia de las células cuando éstas han sido previamente tratadas con inhibidores de apoptosis.
- 35 Asimismo, durante el proceso de extracción y trasplante de un órgano, sus células están sometidas a una situación de hipoxia que puede desembocar en la muerte celular comprometiendo la viabilidad y funcionalidad del órgano. Así por ejemplo, sólo un 70% de todas las córneas que se donan para trasplante son adecuadas para ser implantadas. Ello se debe a que se produce una muerte celular por apoptosis durante el almacenaje de las córneas. Una situación parecida ocurre durante los trasplantes de riñón y corazón. En el mercado existen soluciones de transporte de órganos que exclusivamente aportan entornos tamponados y estériles pero no contienen ninguna molécula activa que impida la muerte celular por apoptosis.
- 40 El estudio de los mecanismos implicados en la apoptosis ha permitido la identificación de diferentes potenciales dianas farmacológicas. Así, se han diseñado inhibidores que actúan a distintos niveles de la cascada apoptótica como son factores de transcripción, quinasas, reguladores de la permeabilización de la membrana mitocondrial e inhibidores de la familia de las caspasas.
- 45 Dado que la formación del apoptosoma es una etapa clave en la cascada apoptótica y la consecuente activación de las caspasas, la inhibición de la activación de Apaf-1 puede tener un mayor impacto sobre la inhibición de la apoptosis que otras dianas farmacológicas estudiadas. Existen indicios en la literatura científica sobre las implicaciones terapéuticas de la inhibición de Apaf-1. Así la transducción en un modelo animal de Parkinson de un dominante negativo de Apaf-1 mediante adenovirus, mostró ser más eficaz que la transducción mediante adenovirus de un dominante negativo de Caspasa-1.
- 50 El documento WO2007060524 describe los compuestos derivados de [1,4]diazepan-2,5-diona de la fórmula adjunta, como inhibidores de la apoptosis.
- 55



Malet et al. [*Cell Death and Differentiation*, 2006, 13, 1523-1532] divulga un derivado específico de [1,4]diazepan-2,5-diona de la fórmula adjunta, que limita la apoptosis inducida por doxorubicina.



El documento WO2008009758 describe los compuestos de la fórmula adjunta, como inhibidores de las interacciones UBC13-UEV y que pueden ser utilizados en la elaboración de composiciones farmacéuticas dirigidas a la terapia antitumoral o al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas a rutas metabólicas en las que interviene la enzima UBC13, rutas metabólicas en las que interviene el factor transcripcional NF-kB, o rutas en las que intervienen PCNA o RAD6. Aunque pueden considerarse estructuralmente próximos a los de la presente invención, tienen un uso distinto.

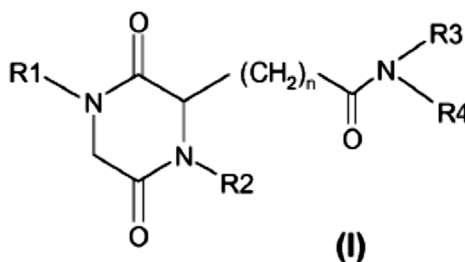


Así pues, es deseable proporcionar nuevos compuestos inhibidores de Apaf-1.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos derivados de 2,5-piperazinadiona de fórmula (I) que poseen actividad como inhibidores de APAF-1.

Así, un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 4. Otros compuestos de fórmula (I) también se describen pero no se reivindican



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R1 es $-(CH_2)_{0-3}$ -arilo,

R2 se selecciona independientemente entre $-C_{1-5}$ alquilo, $-C_{2-5}$ alquenilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -heterociclo, $-(CH_2)_{0-3}$ -arilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -heteroarilo, $-(CH_2)_{1-2}$ -CH(arilo)₂, $-(CH_2)_{1-2}$ -CH(arilo)(heteroarilo) y $-(CH_2)_{1-2}$ -CH(heteroarilo)₂,

R3 se selecciona entre -H, $-C_{1-5}$ alquilo, $-C_{2-5}$ alquenilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -heterociclo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -CONR5R6, $-(CH_2)_{1-2}$ -CH(arilo)₂, $-(CH_2)_{1-2}$ -CH(arilo)(heteroarilo) y $-(CH_2)_{1-2}$ -CH(heteroarilo)₂,

R4 se selecciona entre -H, $-C_{1-5}$ alquilo, $-(CHR7)_{1-3}$ -CO-NR5R6, $-(CHR7)_{1-3}$ -CO-OR5, $-(CH_2)_{1-3}$ -NR5R6, $-(CH_2)_{1-3}$ -CO[NCHR7CO]_mNH₂ y $-(CH_2)_{1-3}$ -CO[NCHR7CO]_mOR5,

n es un número entero seleccionado entre 1 y 2;

m es un número entero seleccionado entre 1, 2 y 3;

R5 y R6 se seleccionan independientemente entre -H, -C₁₋₅ alquilo y -(CH₂)₀₋₃-arilo,

R7 se selecciona entre -H, -C₁₋₅ alquilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo y -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo, de forma que cuando m es mayor que 1 los sustituyentes R7 pueden ser iguales o diferentes entre sí,

donde los grupos C₁₋₅ alquilo, C₂₋₅ alqueno, cicloalquilo y heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, OCF₃, SH, SR₅, NR₅R₆, NHCOR₅; COOH, COOR₅, OCOR₅, arilo y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CF₃, OR₅, OCF₃, SH, SR₅, NH₂, NHCOR₅; NO₂, CN, COR₅, COOR₅, OCOR₅, CONR₅R₆, -(CH₂)₀₋₃NR₅R₆, SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, C₁₋₅ alquilo, arilo y heteroarilo,

donde los grupos heterociclo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos sobre un átomo de nitrógeno secundario por C₁₋₅ alquilo, cicloalquilo o -(CH₂)₀₋₃-arilo,

con la condición de que cuando R₂ es 2-(4-fluorofenil)etilo, R₄ es -CH₂-CO-NH₂ y n es 1, entonces:

- si R₁ es 2-(4-fluorofenil)etilo, R₃ no es 2-(4-metoxifenil)etilo, 2-(2-piridil)etilo ni 2-(2,4-diclorofenil)etilo, y
- si R₁ es 2-(2,4-diclorofenil)etilo, R₃ no es 2-(4-metoxifenil)etilo ni 2-(2-piridil) etilo.

En una realización particular fuera del ámbito de la invención, R₁ es -C₁₋₅ alquilo o -(CH₂)₀₋₃-arilo.

En particular, se divulgan compuestos de fórmula (I) donde R₂ es -C₁₋₅ alquilo, -(CH₂)₀₋₃-arilo, -(CH₂)₀₋₃-heteroarilo o -(CH₂)₁₋₂-CH(arilo)₂.

En particular se divulgan compuestos de fórmula (I) donde R₃ es -H, -C₁₋₅ alquilo, -(CH₂)₁₋₃-heterociclo, -(CH₂)₁₋₃-arilo o -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo.

En particular se divulgan compuestos de fórmula (I) donde R₄ es -H, -(CHR₇)₁₋₃-CO-NR₅R₆, -(CHR₇)₁₋₃-CO-OR₅ o -(CH₂)₁₋₃-CO[NCHR₇CO]_mNH₂.

En particular se divulgan compuestos de fórmula (I) donde n es 1.

En particular se divulgan compuestos de fórmula (I) donde m es 1.

En particular se divulgan compuestos de fórmula (I) donde R₅ es -H o -C₁₋₅ alquilo.

En particular se divulgan compuestos de fórmula (I) donde R₆ es -H.

En particular se divulgan compuestos de fórmula (I) donde R₇ es -H, -C₁₋₅ alquilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo o -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo.

Un segundo aspecto de la presente invención está definida en la reivindicación 5.

También se divulga que un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son para uso como principio activo farmacéutico, en particular para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis, donde la condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis se selecciona entre preservación de órganos o células, en particular trasplante o conservación; prevención de citotoxicidad, en particular citotoxicidad mediada por sustancias químicas, por agentes físicos tales como radiación, trauma acústico, quemados, o por agentes biológicos tales como infección por el virus de la hepatitis; patologías debidas a situaciones de hipoxia, tales como infarto cardíaco o infarto cerebral; patologías oculares, tales como lesiones ocasionadas por cirugía ocular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa o glaucoma; enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, Huntington, Parkinson o esclerosis múltiple amiotrófica; diabetes, en particular preservación de islotes de Langerhans o citotoxicidad asociada a diabetes como, por ejemplo, nefrotoxicidad; osteoartritis; artritis; inflamación o inmunodeficiencias, tales como deplección de linfocitos T CD4⁺ asociada al SIDA.

Otro aspecto fuera del ámbito de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento destinado a la profilaxis y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis, en particular una de las condiciones mencionadas anteriormente.

Otro aspecto fuera del ámbito de la presente invención se refiere a un método de profilaxis y/o tratamiento de un individuo u órgano que padece o es susceptible de padecer una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis, en particular una de las condiciones mencionadas anteriormente, que comprende la administración a dicho individuo u órgano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con cantidades suficientes de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto fuera del ámbito de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preservación de órganos o células, donde dicho uso no se lleva a cabo en un cuerpo humano o animal vivo.

Son preferidos los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de fórmula (I) descritos como ejemplos o como intermedios.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con uno o más compuestos que sean útiles para la profilaxis y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis, tal como preservación de órganos o células, en particular trasplante o conservación; prevención de citotoxicidad, en particular citotoxicidad mediada por sustancias químicas, por agentes físicos tales como radiación, trauma acústico, quemados, o por agentes biológicos tales como infección por el virus de la hepatitis; patologías debidas a situaciones de hipoxia, tales como infarto cardíaco o infarto cerebral; patologías oculares, tales como lesiones ocasionadas por cirugía ocular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa o glaucoma; enfermedades neurodegenerativas, tales como Alzheimer, Huntington, Parkinson o esclerosis múltiple amiotrófica; diabetes, en particular preservación de islotes de Langerhans o citotoxicidad asociada a diabetes como, por ejemplo, nefrotoxicidad; osteoartritis; artritis; inflamación o inmunodeficiencias, tales como deplección de linfocitos T CD4⁺ asociada al SIDA.

El término "C₁₋₅ alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

El término "C₂₋₅ alqueno", solo o en combinación, significa un grupo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada y que tiene uno o más enlaces insaturados.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un radical estable monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Son ejemplos de cicloalquilo los siguientes: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, cicloheptilo.

El término "heterociclo", solo o en combinación, significa un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 10 eslabones, que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados. Ejemplos de grupos heterociclo son tetrahidrofuranilo (THF), dihidrofuranilo, dioxanilo, morfolilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, y similares.

El término "arilo", solo o en combinación, se refiere a un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos de anillo de carbono. Los arilos preferidos son sistemas de anillo aromáticos de 5-10 miembros monocíclicos o bicíclicos, tales como fenilo o naftilo que llevan opcionalmente uno o varios sustituyentes, con preferencia de uno a tres, seleccionados independientemente entre halógeno, CF₃, OH, OR₅, OCF₃, SH, SR₅, NH₂, NHCOR₅; NO₂, CN, COR₅, COOR₅, OCOR₅, CONR₅R₆, -(CH₂)₀₋₃ NR₅R₆, SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, C₁₋₅ alquilo, arilo y heteroarilo.

El término "heteroarilo", solo o en combinación se refiere a un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre O, S y N. Los heteroarilos incluyen así heteroarilos condensados a otras clases de anillos, tales como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, furilo, tienilo, pirimidilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, quinazolinilo, naftiridinilo, isobencilfuranilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, tetrahidrobenzotiofenilo y similares.

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes" significa que un grupo puede estar no sustituido o sustituido por uno o varios sustituyentes, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, siempre que dicho grupo tenga 1, 2, 3 ó 4 posiciones susceptibles de estar sustituidas.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro.

Según la divulgación, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para la profilaxis y/o tratamiento de una condición patológica y/o fisiológica asociada a un incremento de la apoptosis mediante su actividad como inhibidores de Apaf-1.

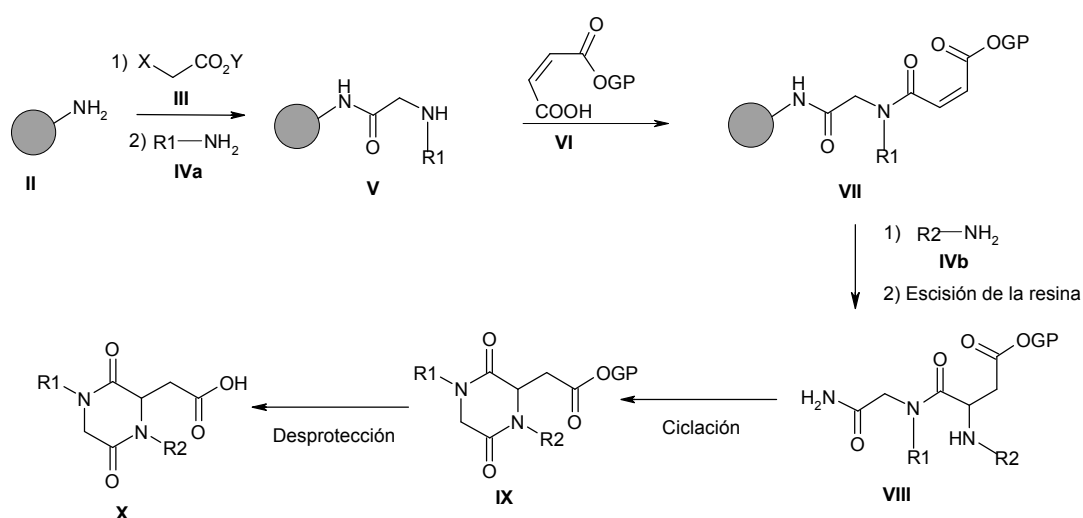
A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado a los comúnmente entendidos por una persona experta en el campo de la invención. Métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos pueden ser usados en la práctica de la presente invención. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, pasos o estereoisómeros de los compuestos involucrados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados siguiendo distintos métodos conocidos para cualquier persona experta en el campo de la síntesis orgánica, en particular por los procedimientos generales que se presentan en los esquemas siguientes. Los materiales de partida para los métodos preparativos están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante métodos de la literatura. A menos que se indique lo contrario, los grupos R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 tienen el significado descrito en la fórmula general (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de los métodos y esquemas descritos a continuación:

Método A

Esquema 1

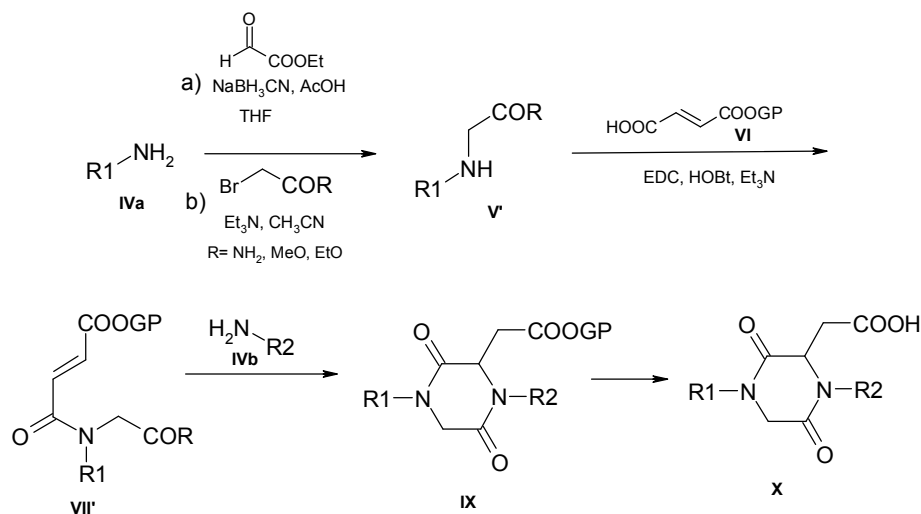


De acuerdo con el Método A, una vez desprotegida del grupo fluorenometiloxicarbonilo, la amina **II** unida al soporte sólido se acila con un agente acilante **III**, donde X representa un grupo saliente, por ejemplo un halógeno e Y representa OH o halógeno. Cuando Y representa un halógeno, por ejemplo cloruro de cloroacetilo, la reacción se puede realizar en presencia de una base como trietilamina. Cuando Y representa $-OH$, por ejemplo ácido bromoacético, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente acoplante adecuado, por ejemplo *N,N'*-diisopropilcarbodiimida. En ambos casos la reacción se puede realizar en un disolvente inerte que sea capaz de hinchar la resina, como la *N,N*-dimetilformamida o el cloruro de metileno y a temperatura ambiente o bajo irradiación por microondas, para minimizar el tiempo de reacción. A continuación, la amina **IVa** se acopla utilizando una amina terciaria como base. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o por irradiación por microondas.

Un ácido carboxílico **VI**, donde GP representa un grupo protector, como alilo, se hace reaccionar con la amina **V** para obtener la amida **VII**, utilizando un agente acoplante, como por ejemplo la combinación de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazol. A continuación, se añade una amina **IVb**, mediante reacción de Michael utilizando una base y un disolvente, como *N,N*-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo para obtener el intermediario **VIII** después de la escisión de la resina utilizando una mezcla de ácido trifluoroacético, diclorometano y agua. El intermediario **VIII** se cicla (intermedio **IX**) y desprotege en medio básico rindiendo el intermedio ácido **X**.

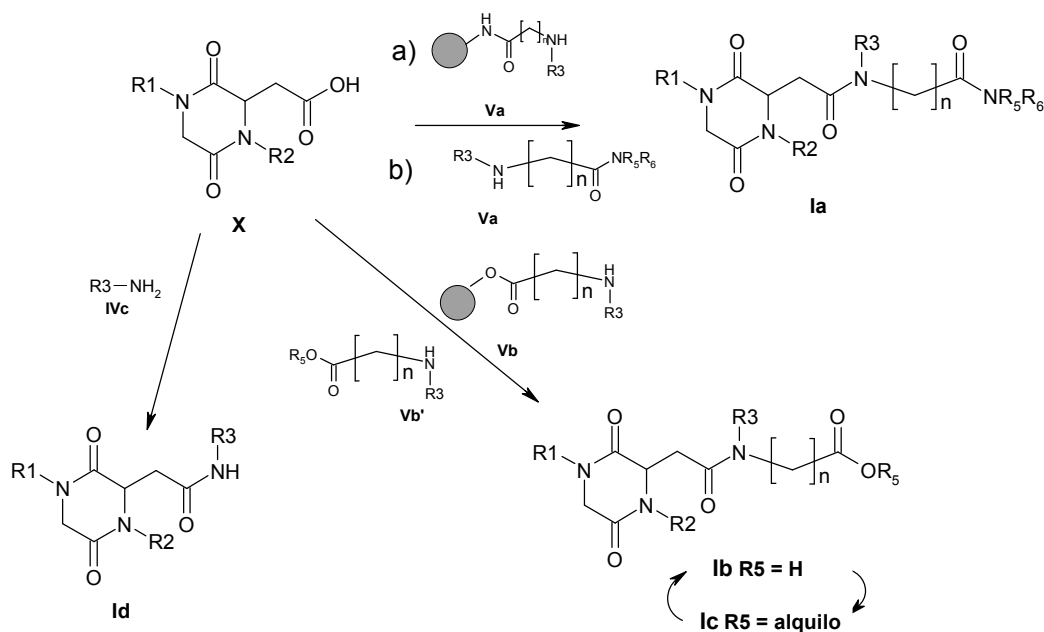
El intermedio **X** se puede preparar de manera alternativa a la fase sólida según el esquema 2, donde la amina **V'** se puede preparar a partir de la amina **IVa** bien mediante una reacción de aminación reductiva con un glioxilato en THF-AcOH utilizando un agente reductor como el $NaBH_3CN$, o bien de manera alternativa mediante una alquilación con un bromoacetato o una bromoacetamida utilizando una amina terciaria como base. Posteriormente se acopla al ácido **VI** para obtener la amida **VII'**. A continuación, se añade una amina **IVb** y mediante reacción de Michael y posterior ciclación *in situ* proporciona el ester intermedio **IX** el cual por tratamiento básico rinde compuesto **X**.

Esquema 2



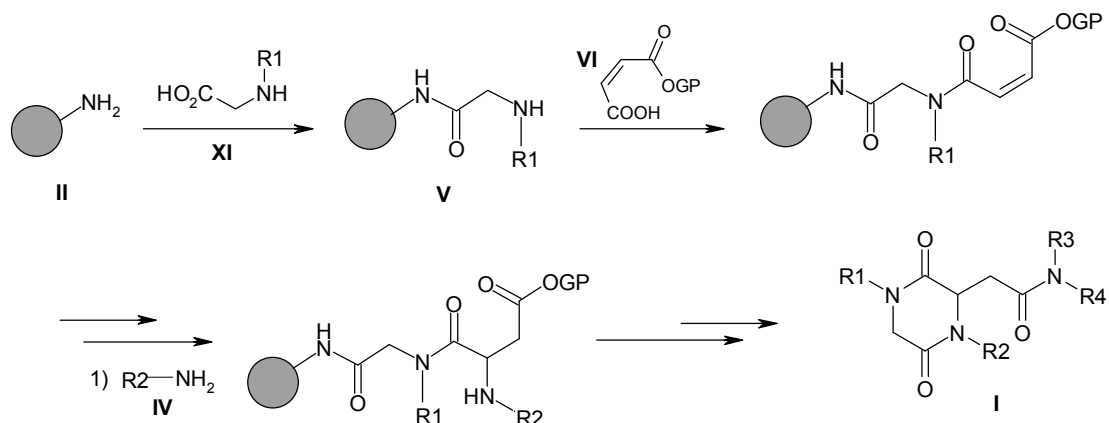
Esquema 3

Obtención de un compuesto de fórmula I



- 5 Un compuesto de fórmula **Ia** puede obtenerse a partir del intermedio **X** por acoplamiento con una amina unida a un soporte sólido **Va** o **Va'**, obtenidas según la metodología indicada anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, la combinación de HATU y HOBT. El compuesto de fórmula **Ib** se puede obtener de forma análoga a la síntesis del compuesto **Ia**, excepto en el caso de fase sólida en el que el soporte sólido de partida (**Ib**) tiene un grupo halógeno en lugar de un grupo amino, como por ejemplo la resina clorotritilo, obteniendo un ácido tras la escisión de la resina. El éster **Ic** puede ser sintetizado por esterificación del correspondiente ácido **Ib** mediante los métodos de esterificación habituales en síntesis orgánica, como por ejemplo utilizando metanol en un medio ácido como ácido sulfúrico. En el caso de **Ib** puede obtenerse mediante saponificación del éster **Ic**. Los compuestos de fórmula **Id** se pueden obtener por reacción del intermedio **X** con una amina primaria **IVc**.
- 15 Una estrategia alternativa para obtener los compuestos de fórmula **I** se puede llevar a cabo mediante acilación de la amina **II** con un aminoácido de fórmula **XI** (Método B).

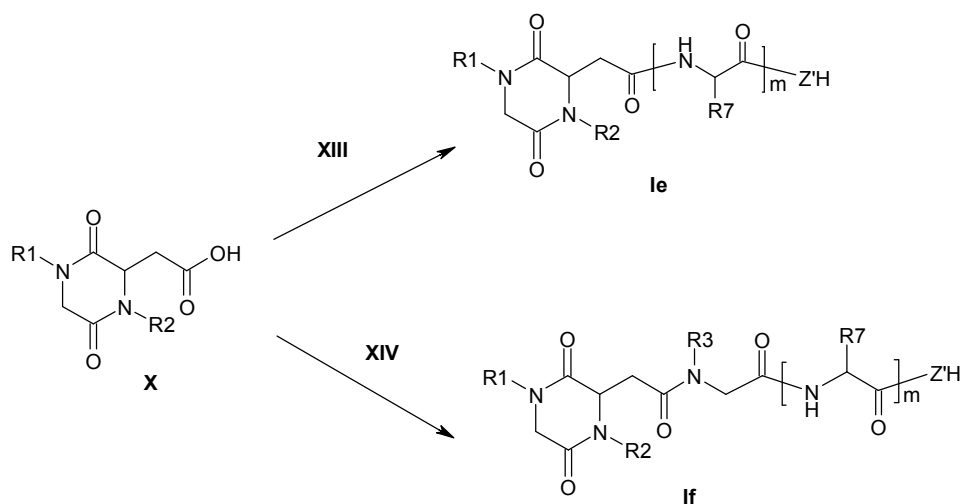
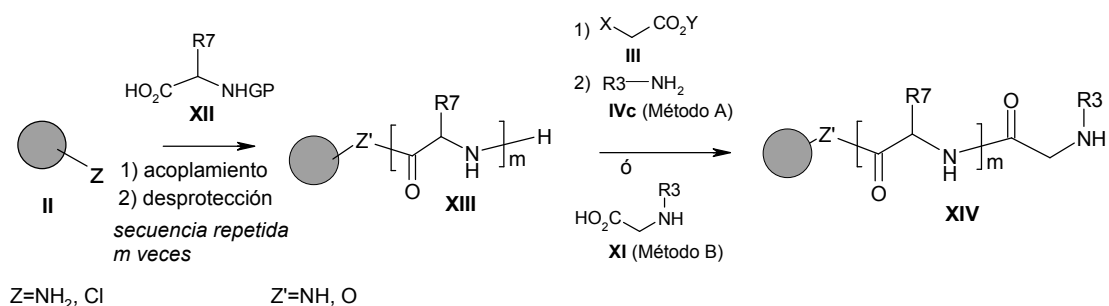
Método B



Como es obvio para una persona experta en el campo de la invención, es posible combinar algunos de los pasos del Método A con algunos de los pasos del Método B para obtener un compuesto de fórmula I.

De forma alternativa, es posible obtener los compuestos de fórmula Ie y If tal y como se muestra en el esquema descrito a continuación.

Esquema 3

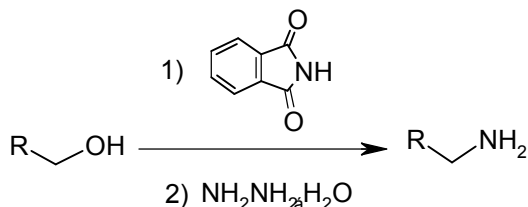


El péptido XIII y el pseudopéptido XIV que se unirán al ácido X se pueden obtener mediante reacciones estándar de síntesis de péptidos. Así, la resina amina IIa (Z=NH₂) o cloruro IIb (Z=Cl) se puede hacer reaccionar con un aminoácido adecuadamente protegido (XII), utilizando un agente acoplante adecuado. Opcionalmente el proceso se puede repetir secuencialmente, previa desprotección de la amina, para obtener el péptido XIII. A continuación, el ácido carboxílico X reacciona con XIII para obtener el compuesto Ie.

Por combinación de las unidades aminoácidas (XIII) con una unidad de glicina (siguiendo el método A o B), se

obtiene el pseudopéptido **XIV**, que llevará a la obtención de **If** de forma análoga a la descrita anteriormente.

Las aminas primarias utilizadas **IVa**, **IVb** y **IVc** están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante métodos conocidos (March, *Advanced Organic Chemistry*, 1991, Ed. John Wiley & Sons) o utilizando por ejemplos los esquemas descritos a continuación.

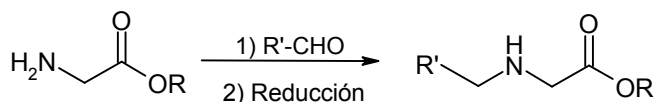


Esquema 4

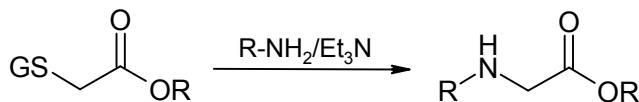
Una amina se puede obtener por reacción de Mitsunobu partiendo del alcohol y ftalimida potásica en presencia de, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifetilfosfina en tetrahidrofurano como disolvente y posterior liberación con hidrato de hidrazina. (Mitsunobu, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 679-680)

La glicinas *N*-sustituidas **V** y **XI** se pueden sintetizar mediante alguno de los métodos mostrados a continuación, como por ejemplo aminación reductiva de la correspondiente glicina con un aldehído adecuado (Esquema 5) utilizando agentes reductores como NaBH_4 , NaBH_3CN o $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ o por sustitución nucleófila de un éster con una amina R-NH_2 (Esquema 6).

Esquema 5



Esquema 6



EJEMPLOS

Abreviaturas:

AcOEt	Acetato de etilo
Brine	Solución saturada de NaCl
DCM	Diclorometano
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Eq.	equivalente molar
Et_3N	Trietilamina
Fmoc	9-Fluorenilmetoxycarbonilo
IPA	Alcohol isopropílico
HATU	Hexafluorofostato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
MeOH	Metanol
PyBOP	Hexafluorofostato de benzotriazol-1-iloxi-trispirrolidinofosfonio
RP	Fase inversa
rt	Temperatura ambiente
tr	Tiempo de retención
UV	Ultravioleta
TFA:	Acido trifluoroacético

Los siguientes ejemplos sirven para una mejor ilustración de la invención.

Compuestos que están fuera del ámbito de la presente invención se indican como Comp. de ref.

- 5 La nomenclatura utilizada en el presente documento se basa en la función CFW_CHEMICAL_NAME presente en la versión 12 del Chemdraw para Excel.

Datos generales:

- 10 Los compuestos fueron sintetizados empleando una resina de poliestireno AM RAM adquirida de Rapp Polymere GmbH (Germany). En las reacciones se usaron jeringas de poliestireno con un disco de polietileno empleando un agitador HS501digital IKALabortechnik. En las reacciones llevadas a cabo por microondas se utilizó el modelo CEM Discover con reactores de vidrio de 10 ml.

- 15 Los productos fueron analizados por:

- Método A: Mediante un RP-HPLC empleando un equipo Hewlett Packard Series 1100 (UV detector 1315A) utilizando una columna de fase inversa X-Terra C18 (15 x 0,46 cm, 5 µm). La longitud de onda empleada para la detección UV ha sido 210 nm. Mezclas de CH₃CN-H₂O con 0,1% TFA a 1 ml/min se utilizaron como fase móvil. Los análisis se llevaron a cabo con un gradiente de 20% a 70% de CH₃CN (10 min), y de 70% a 100% (8 min).

- Método B: Los productos fueron analizados empleando un equipo HPLC Agilent 1100, provisto de un detector UV de longitud de onda variable y un espectrómetro de masas modelo 1100 VL. La longitud de onda empleada para la detección UV ha sido 210 nm, mientras que el detector MS ha operado en modo de ionización electropulverización positiva y ha realizado un barrido de m/z 100 a 1300. En cuanto a la separación cromatográfica, la columna empleada ha sido una Kromasil 100 C18 (4,0 x 40 mm, 3,5 µm) termostatizada a 50°C, y se han inyectado 5 µl. Para la elución se ha seguido uno de los dos gradientes de solventes que se describen a continuación: de 5-100% B en 7 min; 5% B 7- 8.5 min. El caudal de la fase móvil es de 1,4 ml/min. El solvente A consiste en ácido fórmico 0,2% en agua, mientras que B es ácido fórmico 0,2% en acetonitrilo.

- Método C: utilizando un equipo HPLC-UV-MS de Waters, provisto de un detector de diodos en serie y un espectrómetro de masas modelo EMD1000. La longitud de onda empleada para la detección UV ha sido 210 nm, mientras que el detector MS ha operado en modo de ionización electropulverización positiva y ha realizado un barrido de m/z 100 a 1000. En cuanto a la separación cromatográfica, la columna empleada ha sido una Kromasil C18 (2,1 x 50 mm, 3,5 µm) termostatizada a 50°C y se han inyectado 2 µl. Para la elución se ha seguido el siguiente gradiente: 5 -100% B, 0-5 min; 100%B, 5-6,5 min; 5% B, 6,5-8 min. El caudal de la fase móvil es de 0,5 ml/min.

- La espectrometría de masas de alta resolución se llevó a cabo por UPLC-HRMS utilizando un equipo Waters Acquity UPLC acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con aceleración ortogonal modelo LCT Premier XE de Waters. El análisis cromatográfico se realizó mediante una columna Waters Acquity C18 (10 x 2,1 mm, 1,7 µm). Como fase móvil se utilizaron mezclas de CH₃CN-H₂O con ácido fórmico 20 mM a 0,3 ml/min. Los análisis se llevaron a cabo con un gradiente de 50% a 100% de CH₃CN en 6 min.

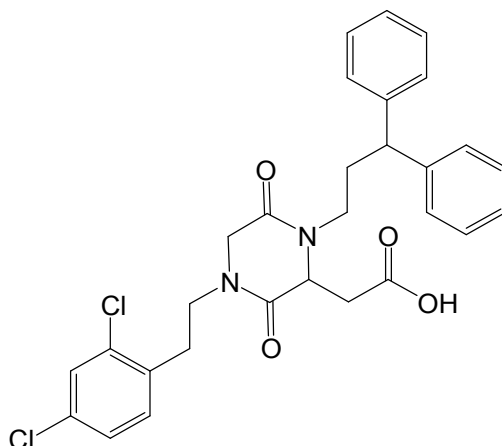
Intermedio VI

VI: Éster alílico del ácido (Z)-2-butenodioico

- 50 A una disolución de 2 g de anhídrido maleico (20 mmol) en cloroformo, se añadieron 1,8 ml de alcohol alílico (26 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h. La solución resultante se trató con HCl 1N y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente fue evaporado a presión reducida, y el residuo obtenido se identificó como el intermedio **VI** en forma de aceite (pureza 95%, rdto. 85%).

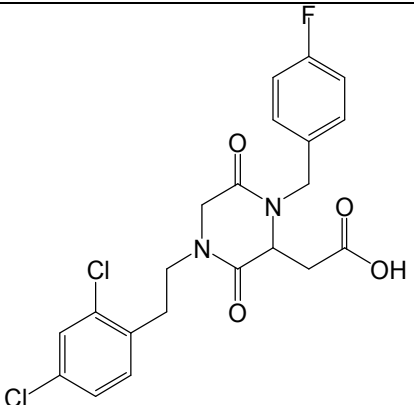
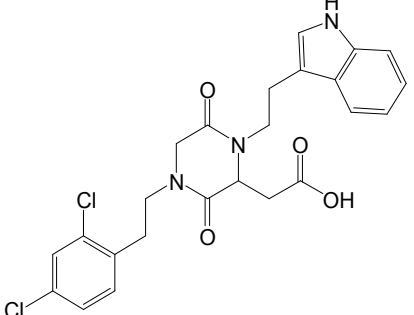
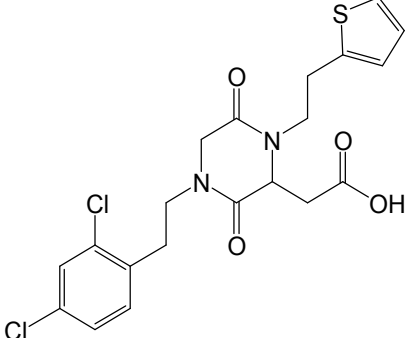
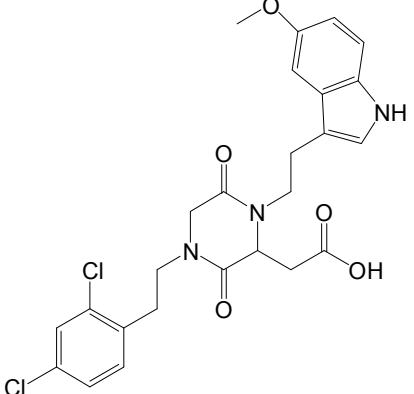
Intermedios X

X.1: Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acético



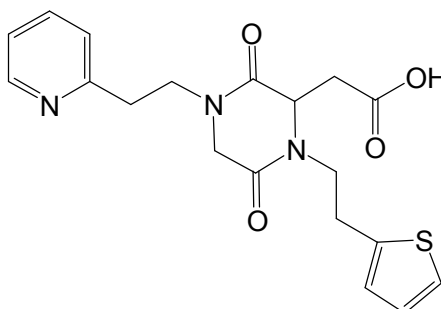
Una mezcla de 2 g de resina de poliestireno Fmoc-Rink Amida AM (0,61 mmol/g resina, 1,22 mmol) y 12 ml de piperidina al 20% en DMF se agitó en un reactor por microondas durante 2 min a 35 °C. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). La resina fue tratada con una solución de ácido bromoacético (**III**, 840 mg, 5 eq.) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (1,15 ml, 5 eq.) en DMF (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min a 60°C en un reactor por microondas. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). Una solución de 2,4-diclorofenilamina (**IVa**, 1,035 ml, 5 eq.) y trietilamina (0,85 ml, 5 eq.) en 12 ml de DMF fue añadida a la resina y la suspensión se agitó durante 2 min a 90°C activada por microondas. El sobrenadante se eliminó y la reacción se repitió en las mismas condiciones. La resina **V** obtenida se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). Entonces, la resina se trató con una solución de éster alílico del ácido (Z)-2-butenodioico (**VI**, 957 mg, 5 eq.), HOBt (825 mg, 5 eq.) y DIC (770 µL, 5 eq.) en DCM: DMF (2:1, 123 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. La resina se secó y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). A continuación, una solución de 3,3-difenilpropilamina (**IVb**, 1,29 g, 5 eq.) y trietilamina (0,85 ml, 5 eq.) en 12 ml of DMF fue añadida a la resina y la suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La resina se filtró y la reacción se repitió durante 16 h a la misma temperatura. El sobrenadante se eliminó y la resina se secó y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). La escisión de la fase sólida se llevó a cabo por tratamiento con una mezcla de TFA/DCM/agua 60:40:2 (20 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se evaporaron a presión reducida. A continuación, se procedió a la ciclación por tratamiento del residuo obtenido con 20 ml de dioxano durante 1,5 h a reflujo (monitorizando la reacción por HPLC). Seguidamente se adicionó una solución de hidróxido sódico 4N y alcohol alílico 1:2 (9 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a reflujo. El crudo de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N y el disolvente se evaporó. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener 450 mg del producto deseado (**X**, pureza 70 %, rdt. 95 % a 210 nm). HRMS (M + H)⁺ calcd para C₂₉H₂₉Cl₂N₂O₄, 539,1504; exper., 539,1514.

Siguiendo una metodología similar a la descrita en el ejemplo anterior, pero usando diferentes aminas, se prepararon los siguientes compuestos:

Ej.	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H) ⁺ :	
			Calculada	Experim.
X.2		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(4-fluorobencil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acético	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ FN ₂ O ₄ 453,0784	453,0782
X.3		Ácido 4-(2,4-diclorofenetil)-2-(1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acéticoÁcido	C ₂₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ 488,1144	488,1131
X.4		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ S 455,0599	455,0594
X.5		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acético	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ 518,1250	518,1270

X.6		Ácido 2-(1-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acético	$C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_4$ 525,1348	525,1348
X.7		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-2-il)acético	$C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_2O_4$ 503,0752	503,0757

X.13: Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)bencil) piperazin-2-il)acético.



5

Paso 1 Intermedio V'

A una disolución de 5 g (41 mmol) de 2-(2-piridil)etilamina en 300 mL de dioxano, se le adicionan 7,55 mL de Et_3N y 2,50 g (27 mmol) de bromoacetamida. La mezcla resultante se calienta a reflujo toda la noche. La disolución se evapora a sequedad y purificó en gel de silicie utilizando una mezcla de $AcOEt:MeOH:NH_3$ (10:1:0.01) como eluyente, rindiendo 2,39 g del intermedio V'. Método B: tr: 0.261; m/z: 180.

Paso 2: Intermedio VII'

Sobre una disolución formada por 2,31 g (16,0 mmol) del éster monoetílico del ácido maléico en 100 mL de DMF se añaden 4,90 mL de Et_3N , 3,24 g (24 mmol) de HOBT, 4,60 g (24 mmol) de EDC y el producto del paso 1. La suspensión formada se mantiene en agitación a rt durante 18 h. A continuación, se trata con agua y se adiciona $AcOEt$, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con $AcOEt$. Se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con solución saturada de $NaHCO_3$, y Brine. Posteriormente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 1,5 g del compuesto identificado como el ejemplo **VII'.13**. Método B: tr: 1,094; m/z: 306.

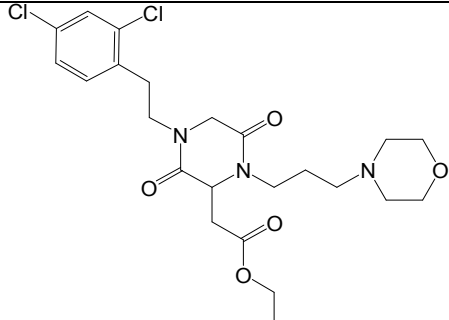
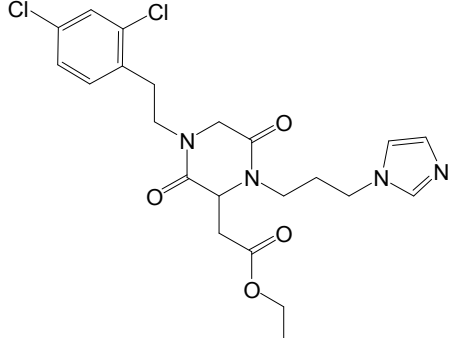
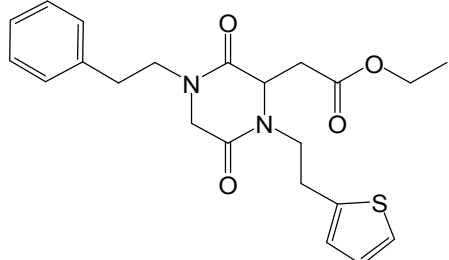
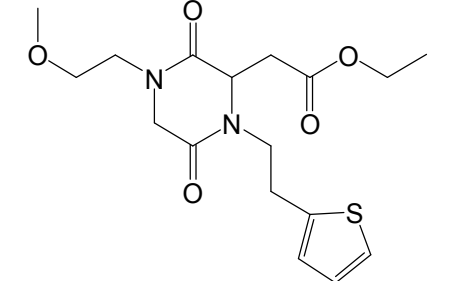
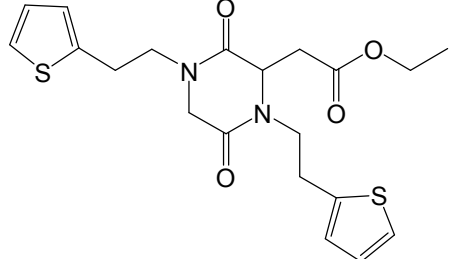
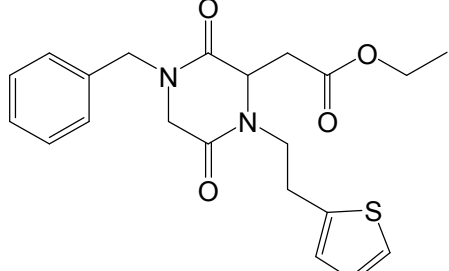
Paso 3: Intermedio IX

A una solución 2-tiofeniletilamina (0,63 mL, 5,4 mmol) en 40 mL de dioxano, se le adicionan 0,8 mL (5,89 mmol) de Et_3N y 1,5 g del intermedio **VII'.13** (4,91 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 18 h a reflujo. La disolución se evapora a sequedad y fue purificada mediante cromatografía en columna en silica gel, utilizando como eluyente

una mezcla (10:1:0.01) de AcOEt:MeOH:NH₃, rindiendo 510 mg de un aceite identificado como el intermedio **IX.13 (2-(3,6-Dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de etilo)**. Método A: tr: 2,289; m/z: 416.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio **IX.13**:

Int.	estructura	nombre	método	tr	m/z
IX.3		2-(1-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)etil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de etilo	B	4,100	516 518
IX.4		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de metilo	B	3,984	469 471
IX.8		2-(4-(4-Clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de alilo	B	4,019	461 463
IX.9		2-(4-(4-Metoxifenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de alilo	B	3,734	457
IX.10		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de etilo	B	3,637	431 433

IX.11		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de etilo	B	2,737	500 502
IX.12		2-(1-(3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)propil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de etilo	B	2,739	482 484
IX.14		2-(3,6-Dioxo-4-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de etilo	B	3,665	415
IX.15		2-(4-(2-Metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de etilo	B	2,858	369
IX.16		2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de etilo	B	3,560	421
IX.17		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de etilo	B	3,538	401

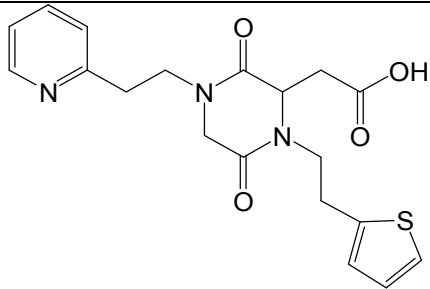
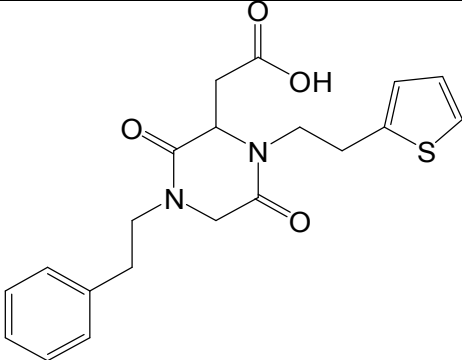
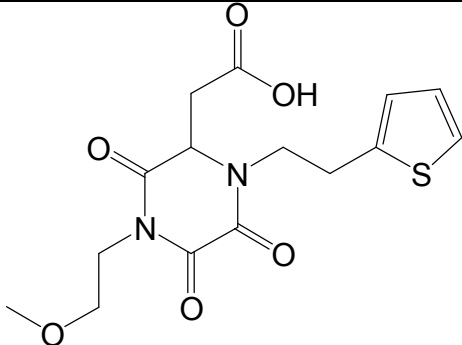
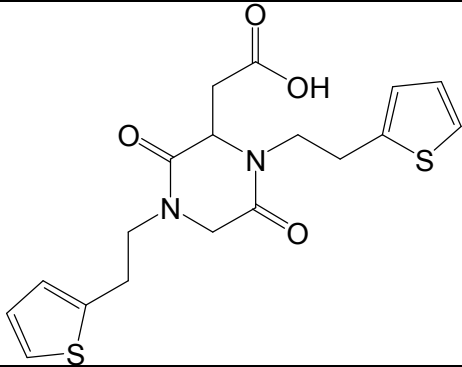
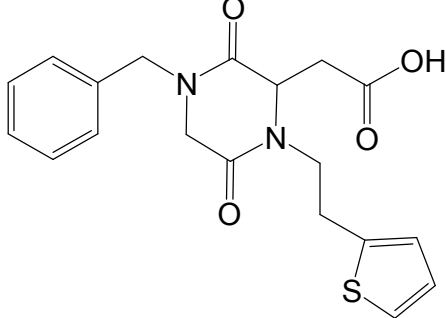
IX.18		2-(4-(4-Clorobencil)-3,6-dioxo-1-(2-il)etil)piperazin-2-il)acetato de etilo	B	4,358	435
IX.19		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acetato de etilo	C	4,233	411
IX.22		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo	C	3,412	464

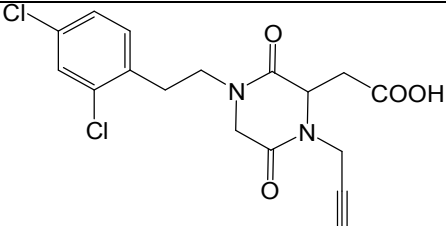
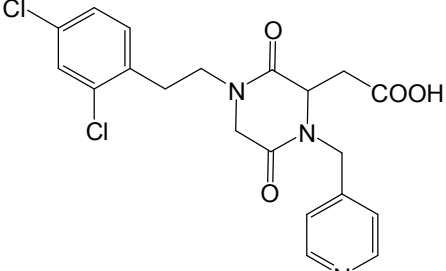
Paso 4: intermedio X

A una disolución de 550mg (1,32 mmol) del intermedio **IX.13** en 15 mL de una mezcla MeOH:THF (1:3), se le adicionan 1,6 mL de una solución de LiOH 1N y se deja agitar a rt toda la noche. Seguidamente se diluye en AcOEt y se lava con agua, la fase acuosa se acidifica con una disolución 1N de HCl hasta un pH=7 y se extrae con AcOEt. Finalmente, se juntan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 330 mg de un aceite incoloro identificado como el intermedio **X.13**.
Método B: tr: 1,768; m/z: 388

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al intermedio **X.13**:

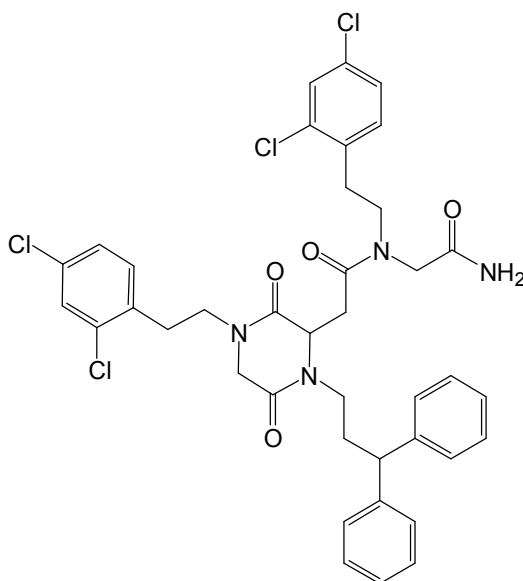
Int.	estructura	nombre	método	tr	m/z
X.8		Ácido 2-(4-(4-clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	B	3,314	421 423
X.9		Ácido 2-(4-(4-metoxifenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	B	3,007	417
X.10		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acético	B	2,979	403 405
X.11		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acético	B	2,359	472 474
X.12		Ácido 2-(1-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acético	B	2,302	454

X.13		Ácido 2-(3,6-dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	B	1,768	388
X.14		Ácido 2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	B	3,028	387
X.15		Ácido 2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	B	2,221	341
X.16		Ácido 2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	B	2,933	393
X.17		Ácido 2-(4-bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acético	C	3,474	373

X.19		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acético	C	3,615	383 385
X.22		Ácido 2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	C	2,995	436 438

Compuestos de formula Ia

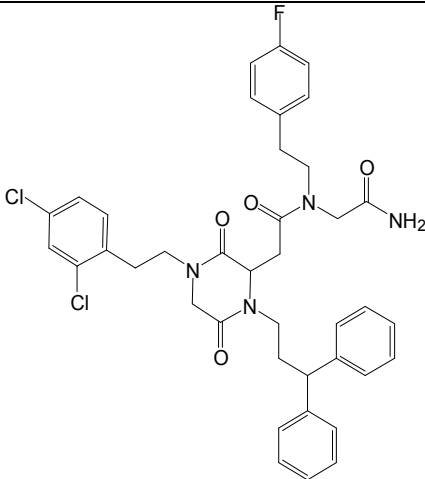
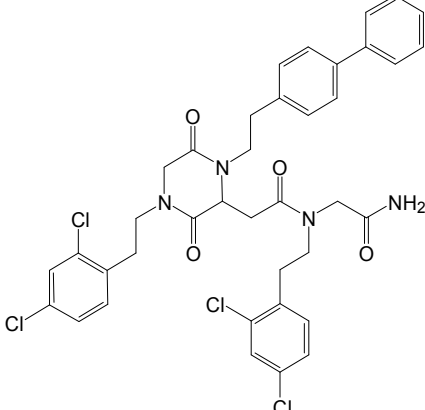
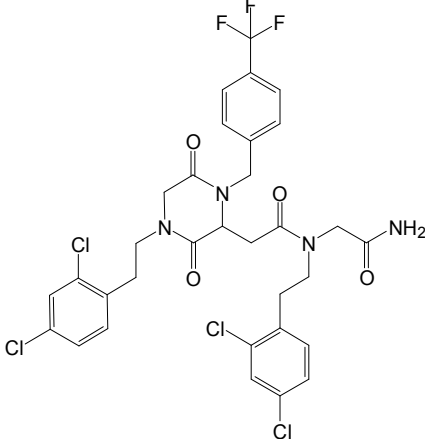
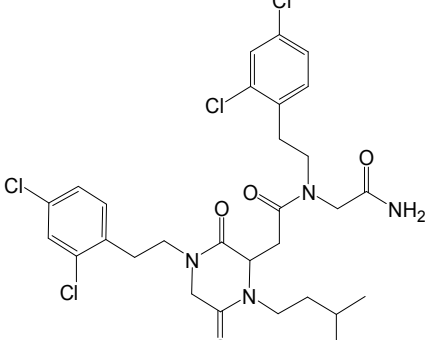
- 5 a) **Comp. de ref. Ia.1.2:** *N*-(2-Amino-2-oxoetil)-*N*-(2,4-diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida

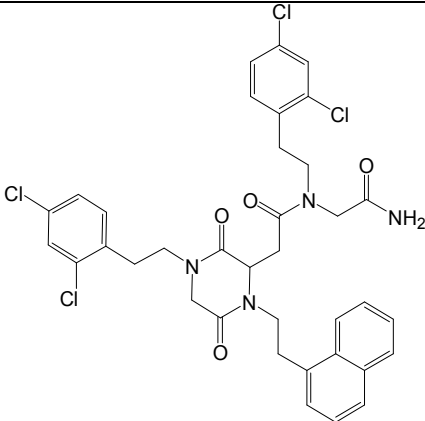
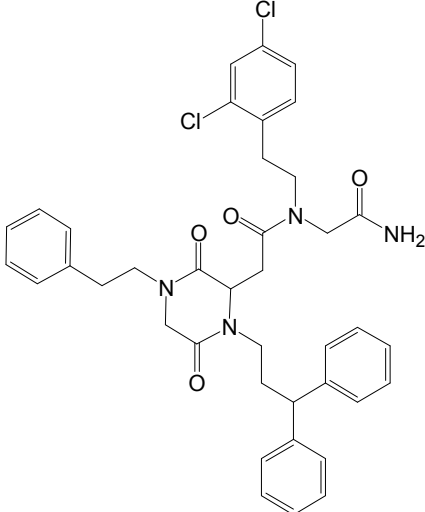
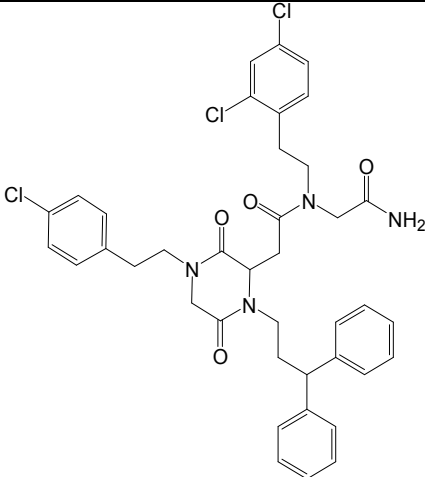


- 10 Sobre una suspensión de la resina **Va** (0,61 mmol/g resín, 0,17 mmol), con la amina adecuada y previamente hinchada con una solución 2:1 DCM : DMF (3 ml) se añadió el ácido **X.1** (100 mg, 1,1 eq.), HOBt (40 mg, 1,5 eq.), HATU (105 mg, 1,5 eq.) y DIPEA (95 µL, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La resina se secó y se lavó con DMF (3 x 3 ml), alcohol isopropílico (3 x 3 ml) y DCM (3 x 3 ml) y posteriormente se trató con una mezcla de 60:40:2 TFA/DCM/agua (5 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 73 mg del compuesto deseado (**Ia.1.2**, 51% rdto., 91% pureza). HRMS
- 15 (M + H)⁺ calcd para C₃₉H₃₉Cl₄N₄O₄, 767,1725; experimental, 767,1741.

Ej	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H) ⁺ :	
			Calculada	Experimental
Comp. de ref. Ia.1.1		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(4-clorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	C ₃₉ H ₃₉ Cl ₃ N ₄ O ₄ 733,2115	733,2090
Comp. de ref. Ia.1.8		<i>N</i> -(3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)propil)- <i>N</i> -(2-amino-2-oxoetil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	C ₃₇ H ₄₀ Cl ₂ N ₆ O ₄ 703,2566	703,2582
Comp. de ref. Ia.1.16		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-(piridin-2-il)etil)acetamida	C ₃₈ H ₃₉ Cl ₂ N ₅ O ₄ 700,2457	700,2480
Comp. de ref. Ia.1.20		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(sec-butil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	C ₃₅ H ₄₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ 651,2505	651,2517

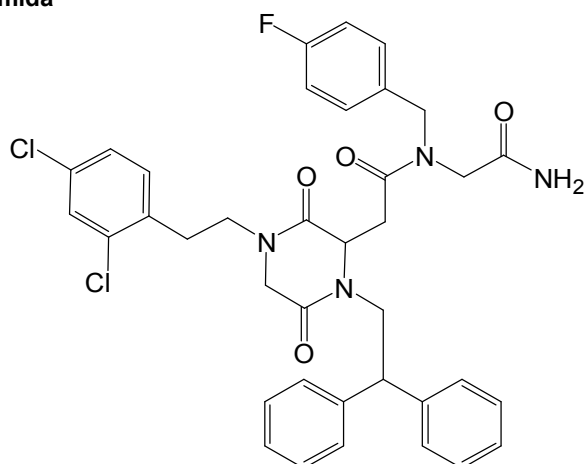
Comp. de ref. la.1.21		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il) acetamida	$C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_6$ 743,2403	743,2405
Comp. de ref. la.1.22		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-2-il)metil)acetamida	$C_{36}H_{40}Cl_2N_4O_5$ 679,2454	679,2455
Comp. de ref. la.1.23		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -feniletilacetamida	$C_{39}H_{40}Cl_2N_4O_4$ 699,2505	699,2540
Comp. de ref. la.1.24		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(tiofen-2-il)metil)acetamida	$C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_4S$ 691,1913	691,1913

Comp. de ref. la.1.25		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(4-fluorofeniletil)acetamida	$C_{39}H_{39}Cl_2FN_4O_4$ 717,2411	717,2441
Comp. de ref. la.6.2		2-(1-(2-([1,1'-Bifenil]-4-il)etil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)acetamida	$C_{38}H_{36}Cl_4N_4O_4$ 753,1569	753,4000
Comp. de ref. la.7.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)acetamida	$C_{32}H_{29}Cl_4F_3N_4O_4$ 731,0973	731,0995
Comp. de ref. la.20.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-isopentil-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	$C_{29}H_{34}Cl_4N_4O_4$ 643,1412	643,1398

Comp. de ref. Ia.21.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-(naftalen-1-il)etil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	$C_{36}H_{34}Cl_4N_4O_4$ 727,1412	727,1428
Comp. de ref. Ia.23.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-2-(1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxo-4-fenilpiperazin-2-il)acetamida	$C_{39}H_{40}Cl_2N_4O_4$ 699,2505	699,2509
Comp. de ref. Ia.24.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)-2-(4-(4-clorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)acetamida	$C_{39}H_{39}Cl_3N_4O_4$ 733,2115	755,1927 (Na ⁺)

Comp. de ref. la.25.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)-2-(1-(3,3-difenilpropil)-4-isopentil-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	$C_{36}H_{42}Cl_2N_4O_4$ 665,2661	665,2656
Comp. de ref. la.26.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(2,2-difeniletil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	$C_{38}H_{36}Cl_4N_4O_4$ 753,1569	753,1569

b) Comp. de ref. la.2.1: *N*-(2-Amino-2-oxoetil)-*N*-(2,4-diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(4-fluorobencil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida



5

A una disolución de 2-(4-fluorobencilamino)acetamida (**IVc**, 28 μ L, 1 eq.) y DIC (85 μ L, 3 eq.) y trietilamina (80 μ L, 3 eq.) en 2 ml de DCM se añadió el ácido **X.2** (100 mg, 1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El crudo de reacción se neutralizó con NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener 96 mg del compuesto deseado **la.2.1**.

Método A: tr:13,239; m/z:681

10

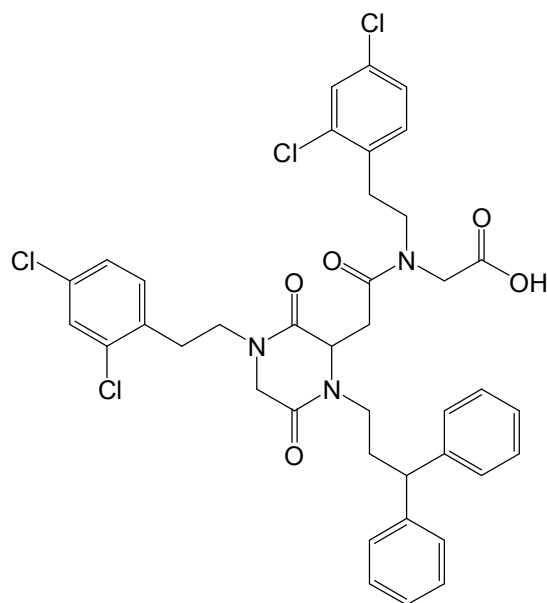
Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al compuesto **1a.2.1**:

Ej	Estructura	Compuesto	método	tr	m/z
Comp. de ref. 1a.3.2		2-(1-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)acetamida	A	13,961	-
Comp. de ref. 1a.4.2		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	A	13,228	683
Comp. de ref. 1a.11.19		<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoetil)- <i>N</i> -bencil-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	B	2,786	618 620

5

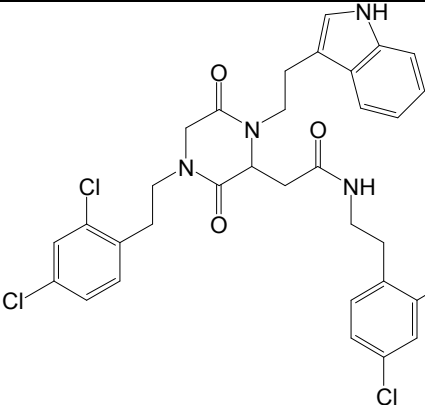
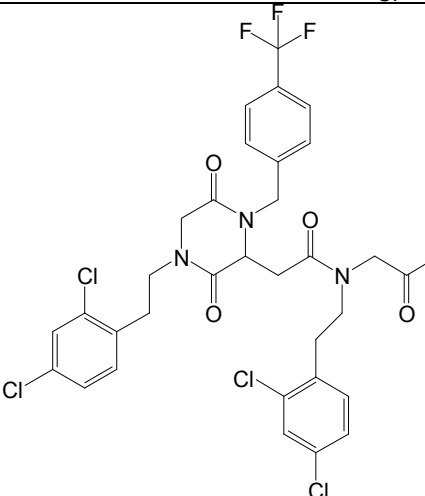
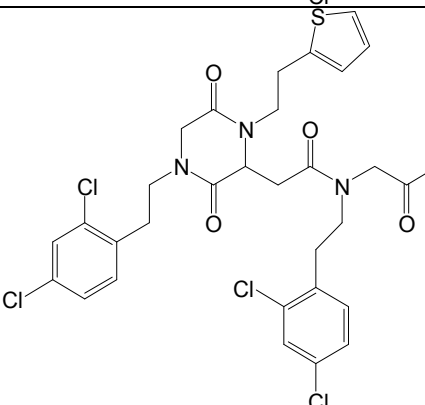
Compuestos de formula Ib

a) Comp. de ref. Ib.1.2 Ácido 2-(*N*-(2,4-diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acético



5 Sobre 200 mg de resina cloruro de 2-clorotritilo (1,6 mmol/g Cl/g resin, 0,17 mmol) se añadió una disolución de ácido bomoacético (275 mg, 5 eq.) y DIPEA (345 µl, 5 eq.) en DMF (3 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 3 ml), alcohol isopropílico (3 x 3 ml) y DCM (3 x 3 ml). A continuación, la resina se trató con metanol (3 ml) durante 10 min, para eliminar los átomos de Cl no reaccionados. El sobrenadante se eliminó y se lavó el residuo con DCM (3 x 3 ml), alcohol isopropílico (3 x 3 ml) y DMF (3 x 3 ml). Seguidamente, una solución de 2,4-diclorofenilamina (**IVa**, 340 µL, 5 eq.) y trietilamina (280 µL, 5 eq.) en 3ml de DMF se añadió a la resina y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de filtrar y lavar con DMF (3 x 3 ml), alcohol isopropílico (3 x 3 ml) y DCM (3 x 3 ml) a la resina se le añadió el ácido **X** (100 mg, 1,1 eq.) en presencia de HOBT (40 mg, 1,5 eq.), HATU (105 mg, 1,5 eq.) y DIPEA (95 µL, 3 eq.) en DCM : DMF 2:1 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. La resina se secó y se lavó con DMF (3 x 3 ml), alcohol isopropílico (3 x 3 ml) y DCM (3 x 3 ml). Finalmente, la resina fue tratada con una mezcla de TFA:DCM 5:95 (5 ml) durante 30 min a temperatura ambiente, obteniendo un crudo de reacción que fue filtrado. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida para obtener 60 mg del compuesto deseado (**Ib.1.2**, 42% rdto., 91% pureza). HRMS (M + H)⁺ calcd para C₃₉H₃₈Cl₄N₃O₅, 768,1576; experimental, 768,1573.

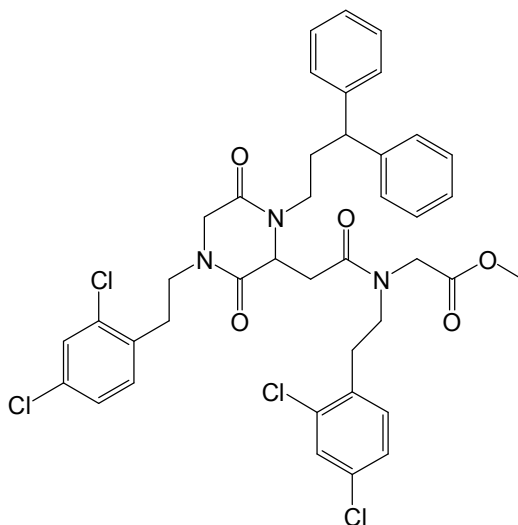
Ej	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H) ⁺ :	
			Calculada	Experimental
Comp. de ref. Ib.2.2		Ácido 2-(N-(2,4-diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(4-fluorobencil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acético	C ₃₁ H ₂₈ Cl ₄ FN ₃ O ₅ 682,0845	682,0841

Ej	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H) ⁺ :	
			Calculada	Experimental
Comp. de ref. lb.3.2		Ácido 2-(2-(1-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)acetamido)acético	C ₃₄ H ₃₂ Cl ₄ N ₄ O ₅ 717,1205	717,1216
Comp. de ref. lb.7.2		Ácido 2-(<i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-2-il)acetamido)acético	C ₃₂ H ₂₈ Cl ₄ F ₃ N ₃ O ₅ 732,0813	732,0827
Comp. de ref. lb.4.2		Ácido 2-(<i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(2-(2-tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acético	C ₃₀ H ₂₉ Cl ₄ N ₃ O ₅ S 684,066	684,0661

Ej	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H) ⁺ :	
			Calculada	Experimental
Comp. de ref. lb.5.2		Ácido 2-(<i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acético	C ₃₅ H ₃₄ Cl ₄ N ₄ O ₆ 747,1311	747,1272
Comp. de ref. lb.6.2		Ácido 2-(2-(1-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)etil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenil)acetamido)acético	C ₃₈ H ₃₅ Cl ₄ N ₃ O ₅ 754,1409	754,1389

Compuestos de formula Ic

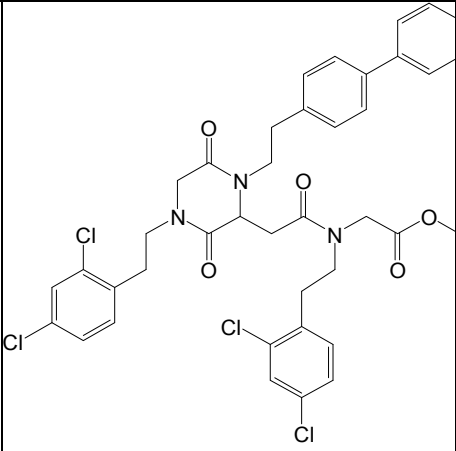
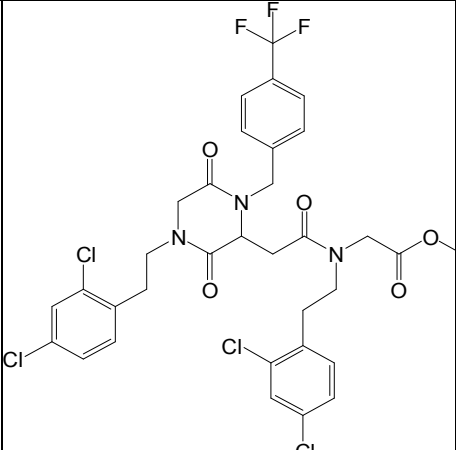
- 5 Comp. de ref. Ic.1.2. 2-(*N*-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de metilo

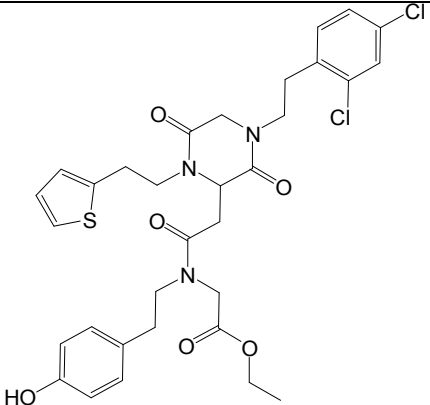
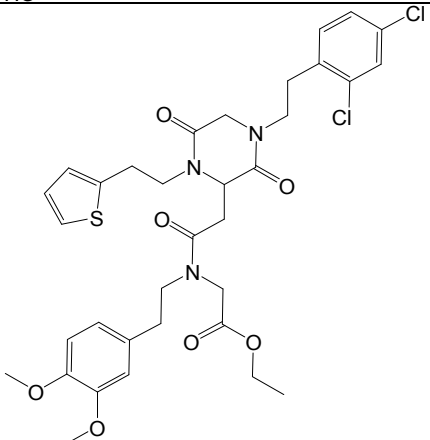
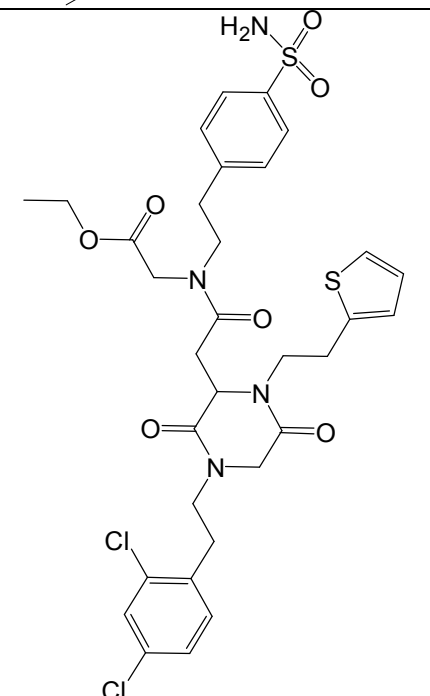


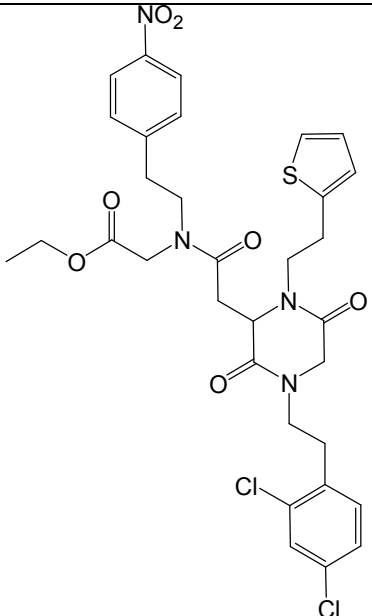
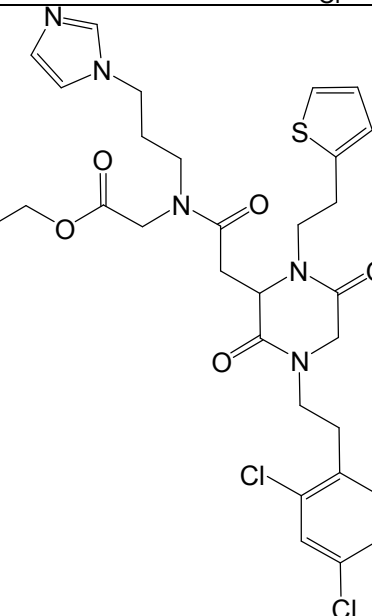
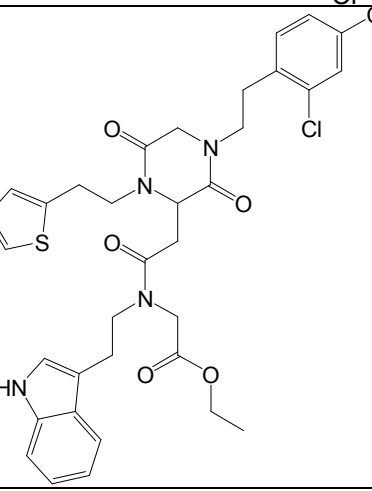
Se hizo reaccionar una mezcla del ácido **lb.1.2** (30 mg, 1 eq.), metanol (7,5 ml) y H₂SO₄ (20 µl, 1 eq.), durante 15 h a temperatura ambiente. El crudo de reacción se neutralizó con NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para

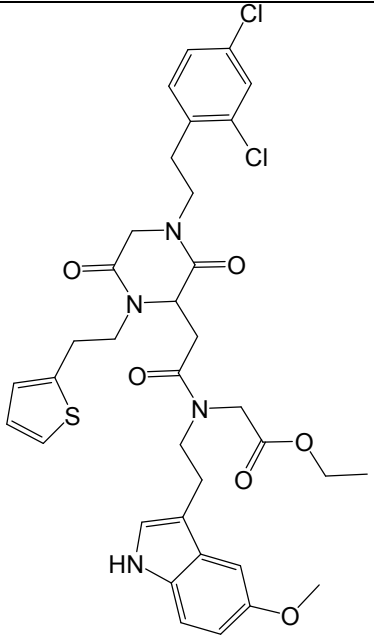
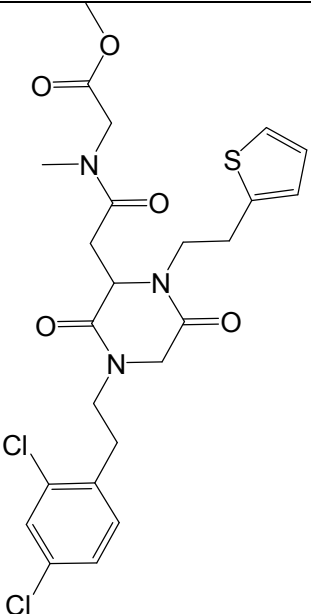
obtener 22 mg del compuesto deseado **lc.1.2** (72% rdt., 86% pureza). HRMS (M + H)⁺ calcd. para C₄₀H₃₉Cl₄N₃O₅, 782,1722; experimental, 782,1216.

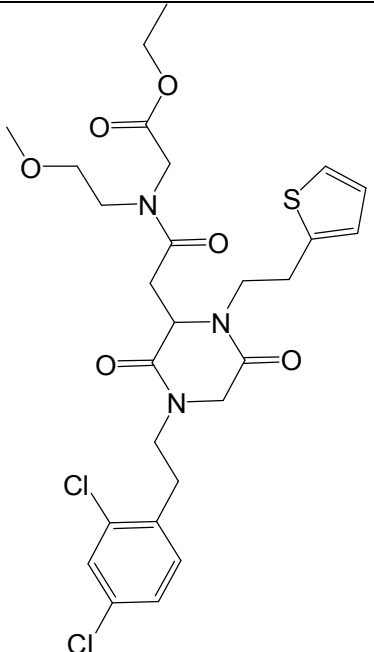
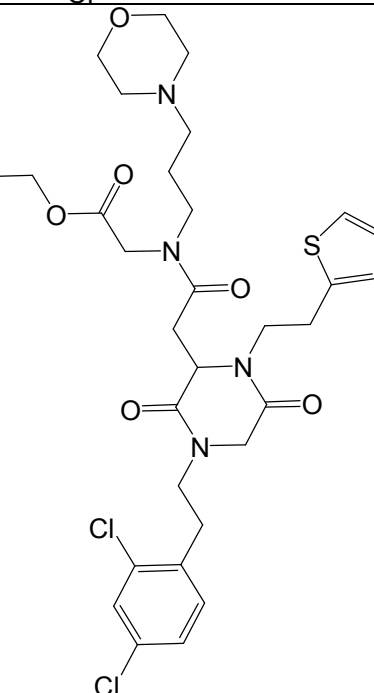
Ej	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H) ⁺ :	
			Calculada	Experimental
Comp. de ref. lc.2.2		2-(N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(4-fluorobencil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de metilo	C ₃₂ H ₃₀ Cl ₄ FN ₃ O ₅ 696,1002	696,1052
Comp. de ref. lc.3.2		2-(2-(1-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(2,4-diclorofenil)acetamido)acetato de metilo	C ₃₅ H ₃₄ Cl ₄ N ₄ O ₅ 731,1362	731,1321
Comp. de ref. lc.4.2		2-(N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de metilo	C ₃₁ H ₃₁ Cl ₄ N ₃ O ₅ S 698,0817	698,0849
Comp. de ref. lc.5.2		2-(N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de metilo	C ₃₆ H ₃₆ Cl ₄ N ₄ O ₆ 761,1467	761,1437

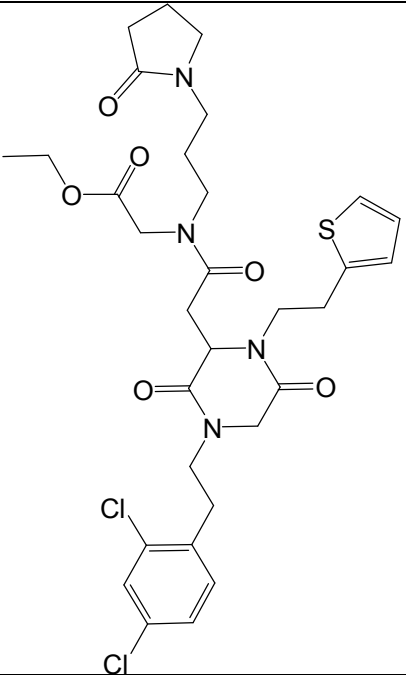
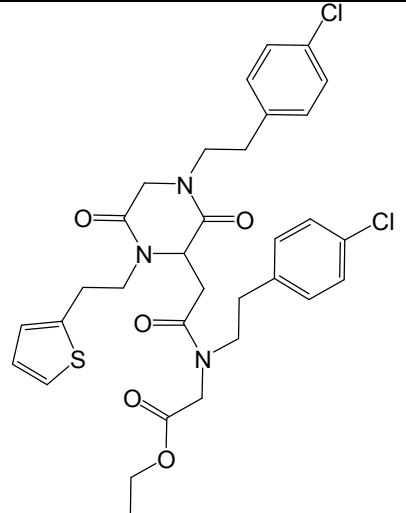
Ej	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H)+:	
			Calculada	Experimental
Comp. de ref. lc.6.2		2-(2-(1-(2-([1,1'-Bifenil]-4-il)etil)-4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(2,4-diclorofenil)acetamido)acetato de metilo	C ₃₉ H ₃₇ Cl ₄ N ₃ O ₅ 768,1566	768,1570
Comp. de ref. lc.7.2		2-(N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pi perazin-2-il)acetamido)acetato de metilo	C ₃₃ H ₃₀ Cl ₄ F ₃ N ₃ O ₅ 746,097	746,0955

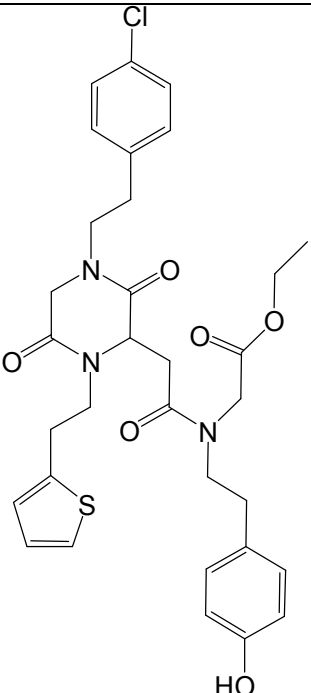
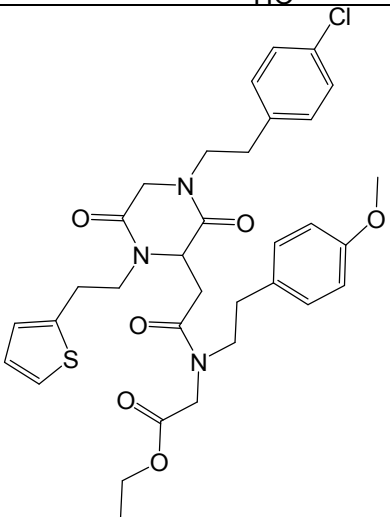
Ej	Estructura	Compuesto	método	tr	m/z
Comp. de ref. lc.4.3		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamido)acetato de etilo	B	3,374	660 662
Comp. de ref. lc.4.5		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)acetamido)acetato de etilo	B	4,349	704 706
Comp. de ref. lc.4.6		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenil)acetamido)acetato de etilo	B	3,950	723 725

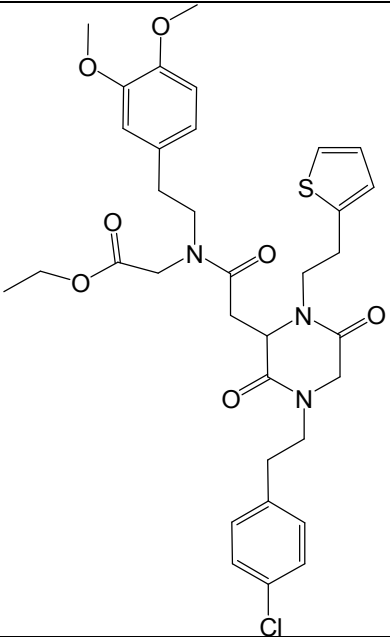
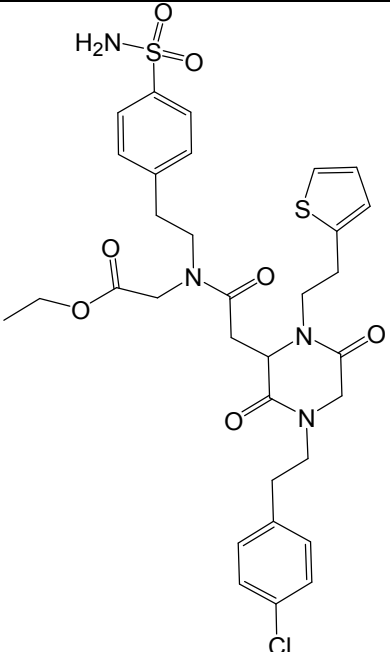
Comp. de ref. lc.4.7		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamido)acetato de etilo	B	4,476	689 691
Comp. de ref. lc.4.8		2-(N-(3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)propil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,174	648 650
Comp. de ref. lc.4.9		2-(N-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,426	683 685

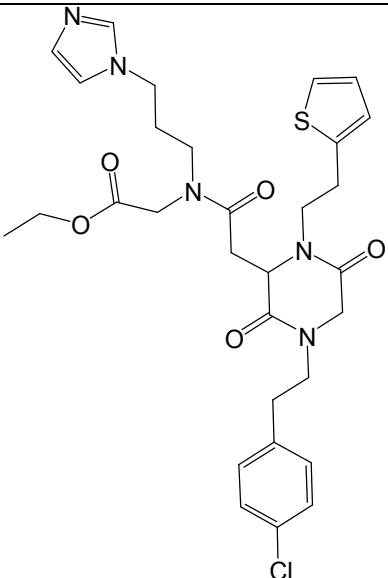
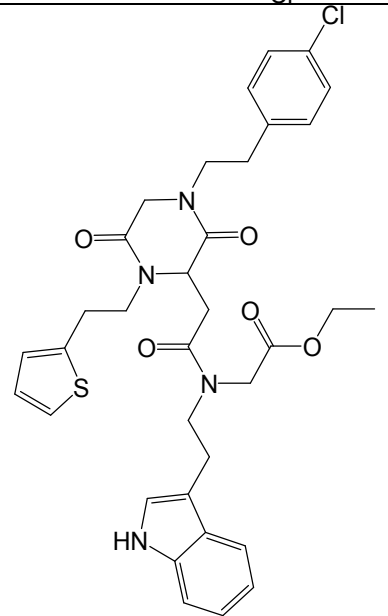
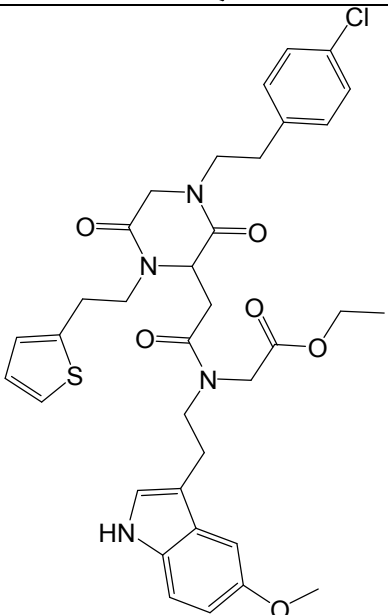
Comp. de ref. lc.4.11		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)acetamido)acetato de etilo	B	4,348	713 715
Comp. de ref. lc.4.12		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-metilacetamido)acetato de metilo	B	3,795	540 542

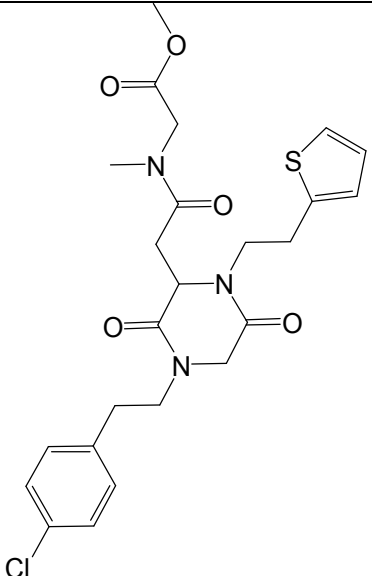
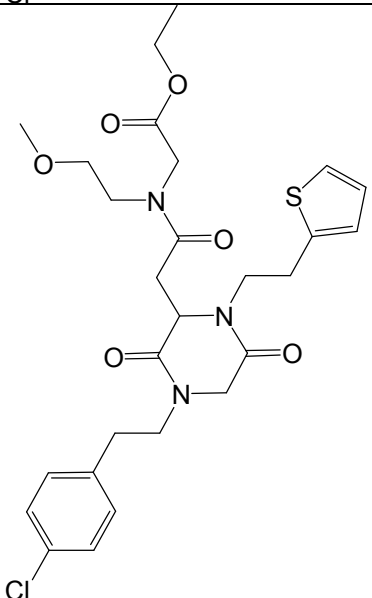
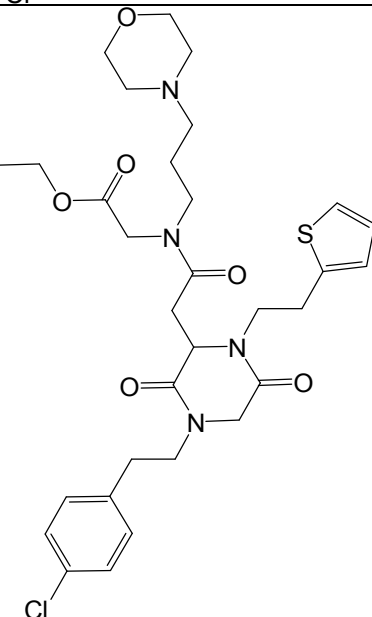
Comp. de ref. lc.4.13		2-(2-(4-(2,4- diclorofenil)-3,6- dioxo-1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)-N- (2- metoxietil)acetamido)a cetato de etilo	B	4,104	598 600
Comp. de ref. lc.4.14		2-(2-(4-(2,4- Diclorofenil)-3,6- dioxo-1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)-N- (3- morfolinopropil)acetam ido)acetato de etilo	B	3,183	667 669

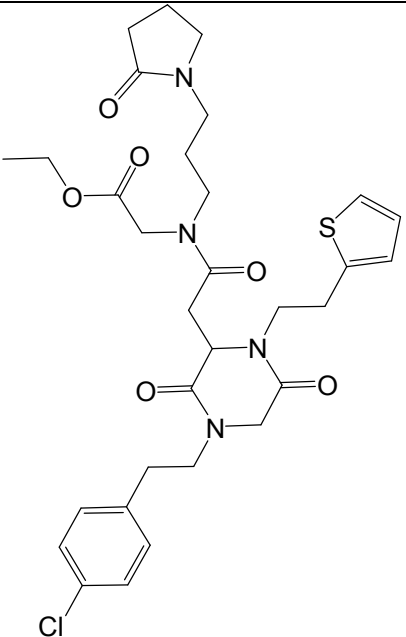
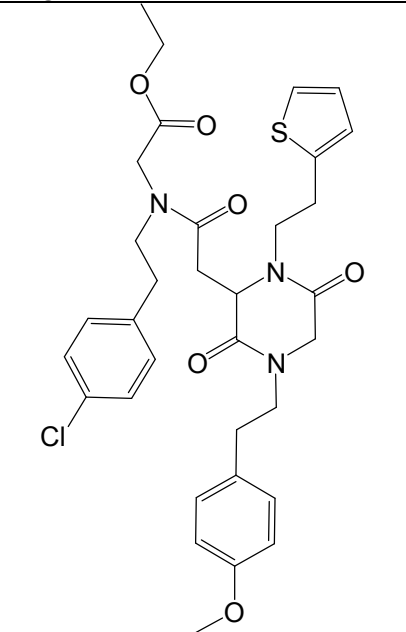
Comp. de ref. lc.4.15		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)acetamido)acetato de etilo	B	3,813	665 667
Comp. de ref. lc.8.1		2-(N-(4-Clorofenil)-2-(4-(4-clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,520	644 646

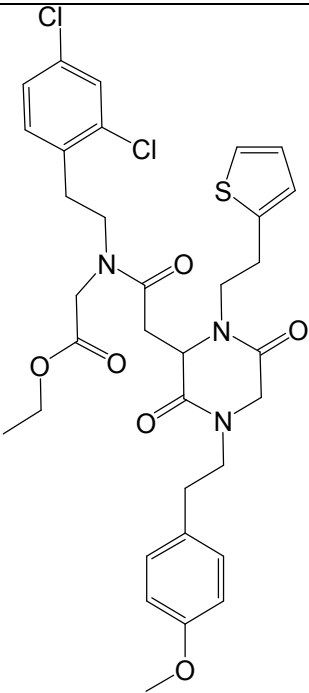
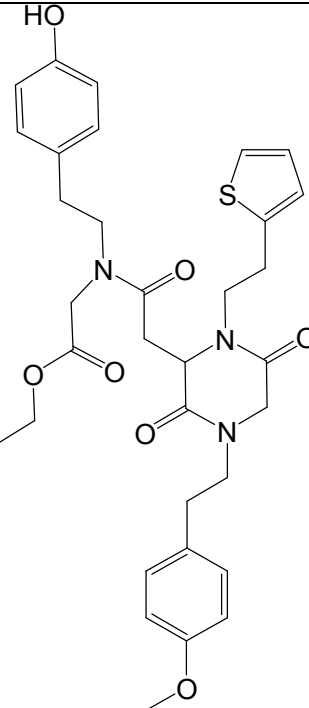
Comp. de ref. Ic.8.3		2-(2-(4-(4-Clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxiifenil)acetamido)acetato de etilo	B	3,844	626 628
Comp. de ref. Ic.8.4		2-(2-(4-(4-Clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenil)acetamido)acetato de etilo	B	4,299	391

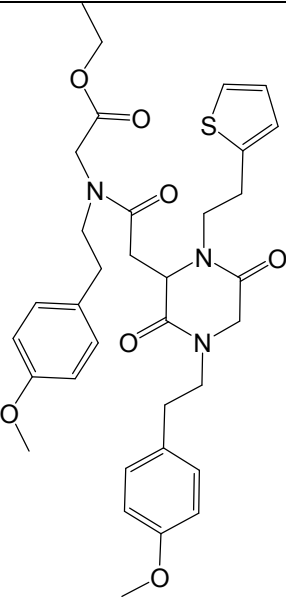
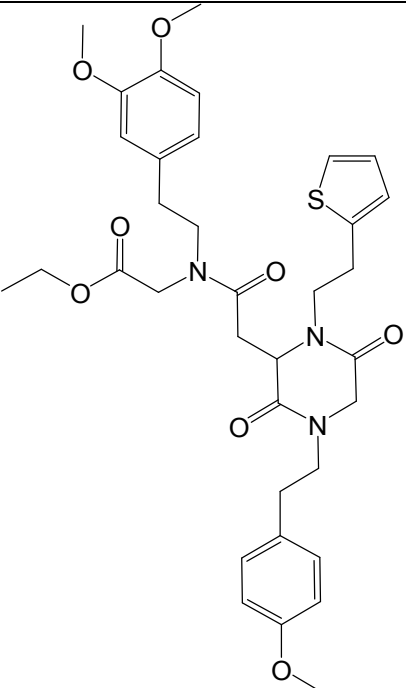
Comp. de ref. lc.8.5		2-(2-(4-(4- Clorofenil)-3,6-dioxo- 1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)-N- (3,4- dimetoxifenil)acetam- ido)acetato de etilo	B	4,126	670 672
Comp. de ref. lc.8.6		2-(2-(4-(4- Clorofenil)-3,6-dioxo- 1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)-N- (4- sulfamoilfenil)aceta- mido)acetato de etilo	B	3,736	689 691

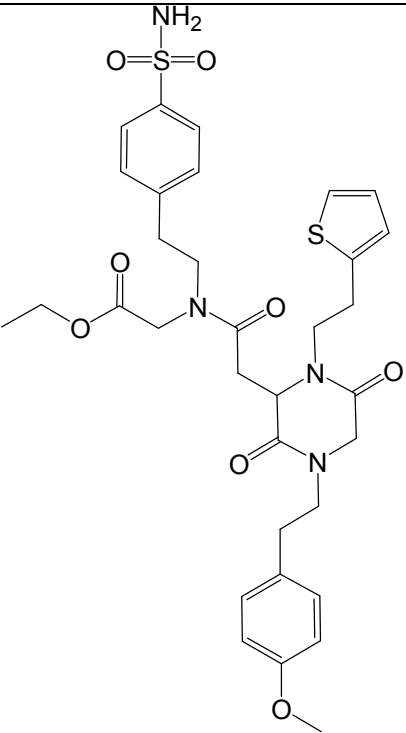
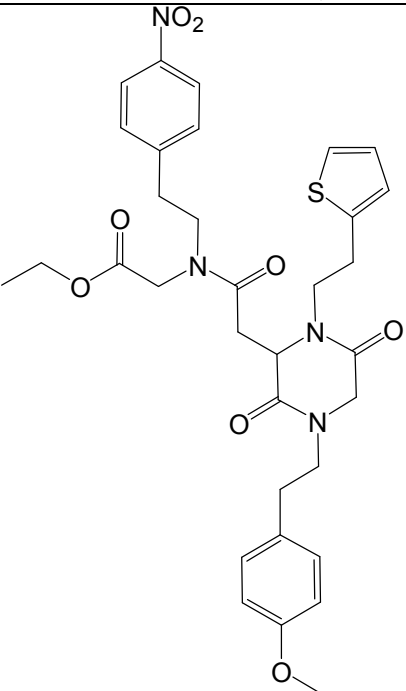
Comp. de ref. Ic.8.8		2-(N-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-2-(4-(4-clorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	2,993	614 616
Comp. de ref. Ic.8.9		2-(N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-2-(4-(4-clorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,210	649 651
Comp. de ref. Ic.8.11		2-(2-(4-(4-Clorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)acetamido)acetato de etilo	B	4,131	679 681

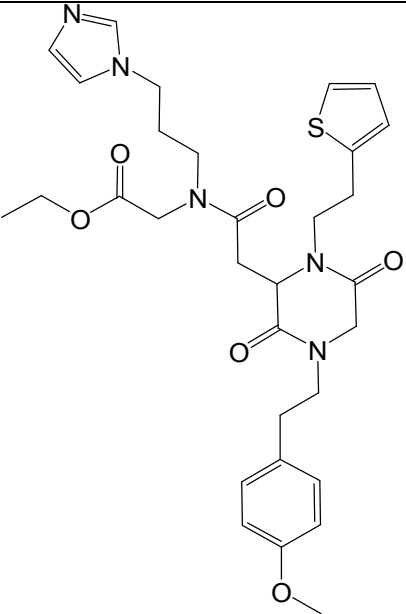
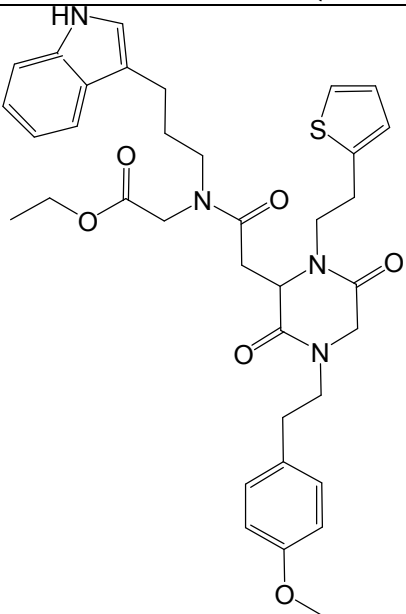
Comp. de ref. Ic.8.12		2-(2-(4-(4-Clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-metilacetamido)acetato de metilo	B	3,540	506 508
Comp. de ref. Ic.8.13		2-(2-(4-(4-Clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(2-metoxietil)acetamido)acetato de etilo	B	3,855	564 566
Comp. de ref. Ic.8.14		2-(2-(4-(4-Clorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3-morfolinopropil)acetamido)acetato de etilo	B	2,992	633 635

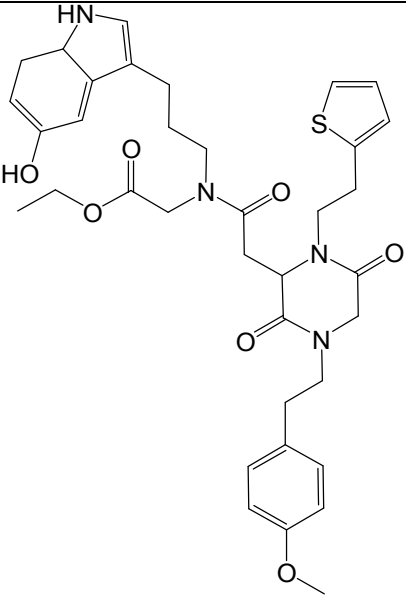
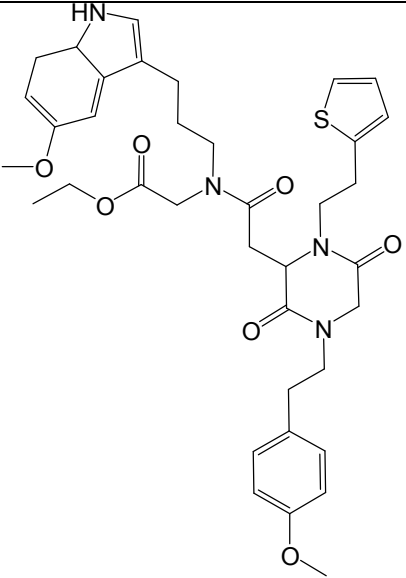
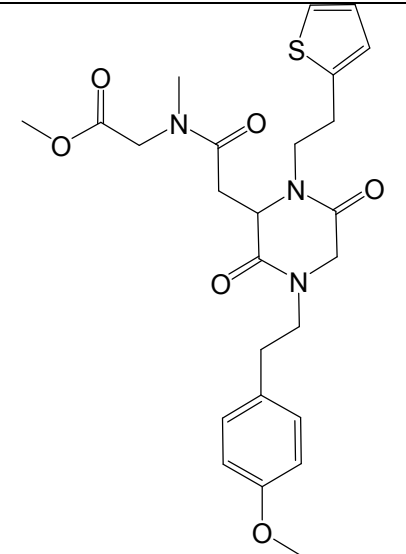
Comp. de ref. Ic.8.15		2-(2-(4-(4- Clorofenil)-3,6-dioxo- 1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)-N- (3-(2-oxopirrolidin-1- il)propil)acetamido)ace- tato de etilo	B	3,585	631 633
Comp. de ref. Ic.9.1		2-(N-(4-Clorofenil)-2- (4-(4-metoxifenil)- 3,6-dioxo-1-(2-(tiofen- 2-il)etil)piperazin-2- il)acetamido)acetato de etilo	B	4,297	640 642

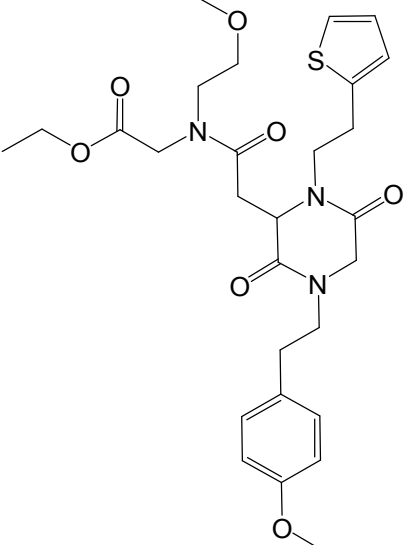
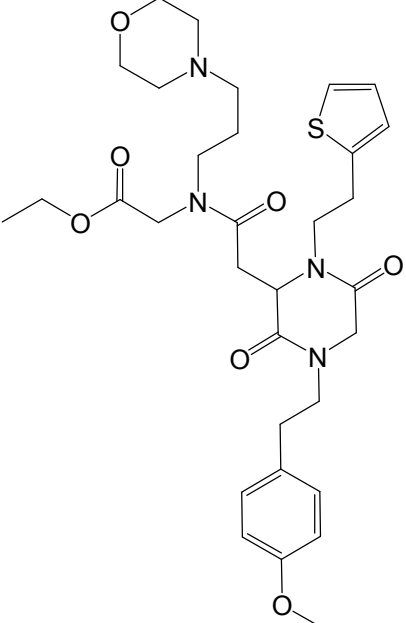
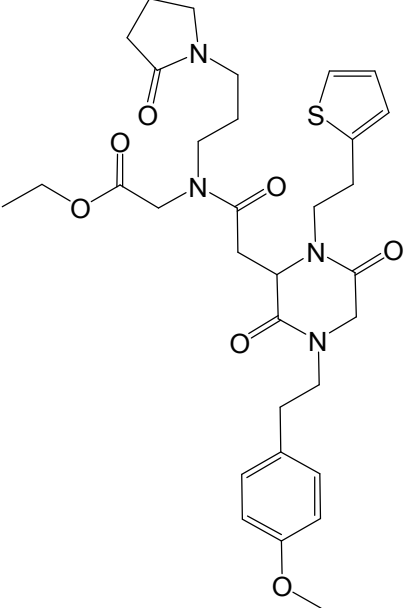
Comp. de ref. Ic.9.2		2-(<i>N</i> -(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(4-metoxifenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,504	674 676
Comp. de ref. Ic.9.3		2-(<i>N</i> -(4-Hidroxifenil)-2-(4-(4-metoxifenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,590	622

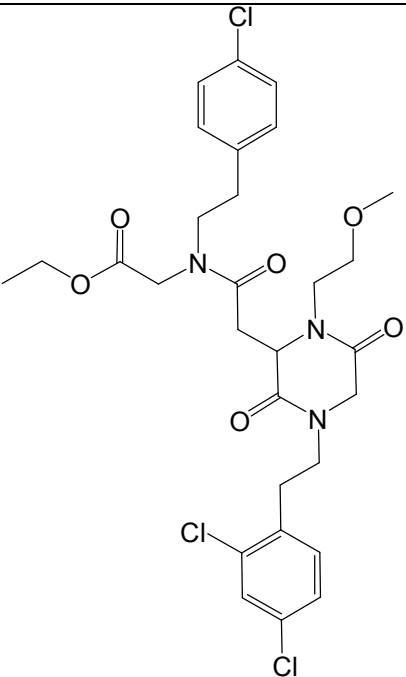
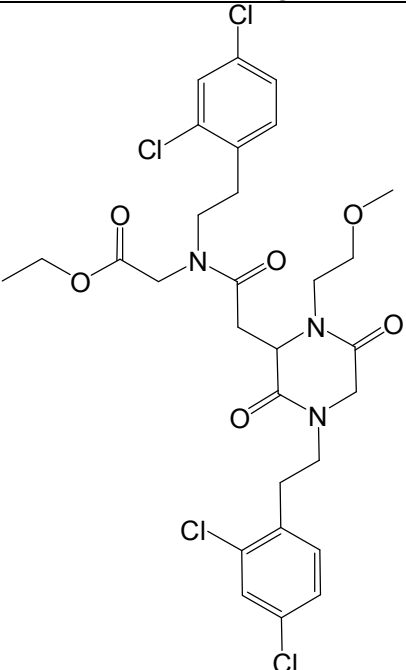
Comp. de ref. Ic.9.4		2-(<i>N</i> -(4-Metoxifenetil)-2-(4-(4-metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,052	636
Comp. de ref. Ic.9.5		2-(<i>N</i> -(3,4-Dimetoxifenetil)-2-(4-(4-metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,870	666

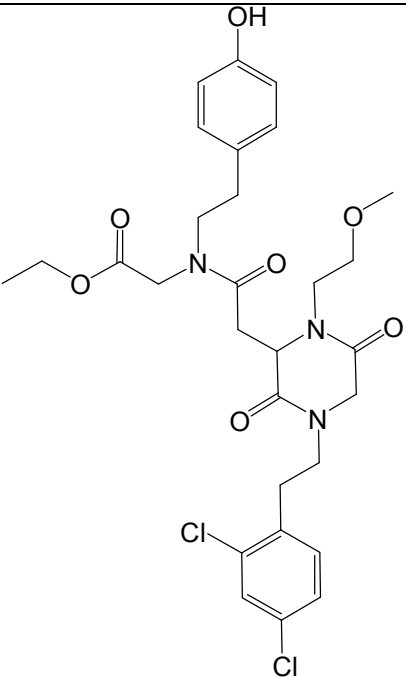
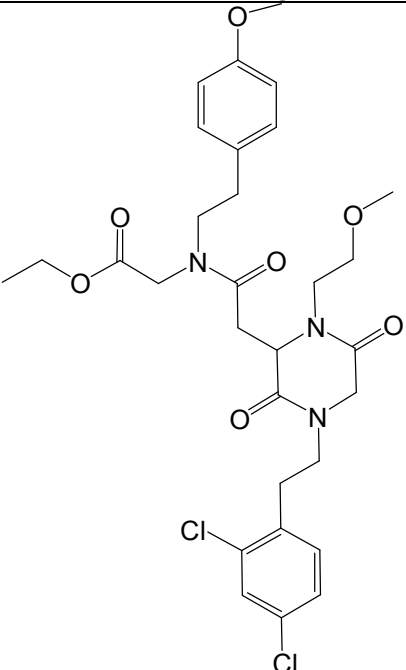
Comp. de ref. Ic.9.6		2-(2-(4-(4-Metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,486	685
Comp. de ref. Ic.9.7		2-(2-(4-(4-Metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamido)acetato de etilo	B	4,026	651

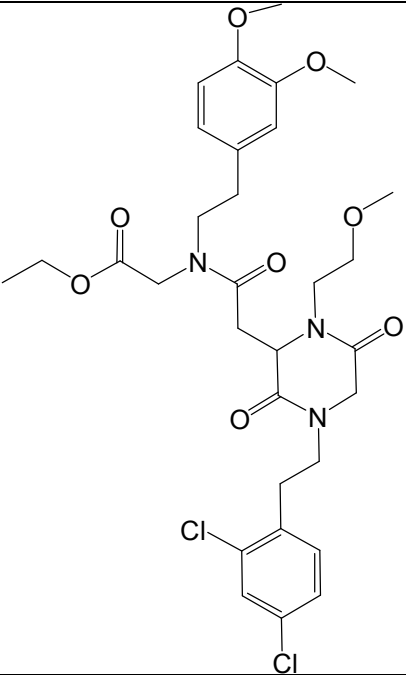
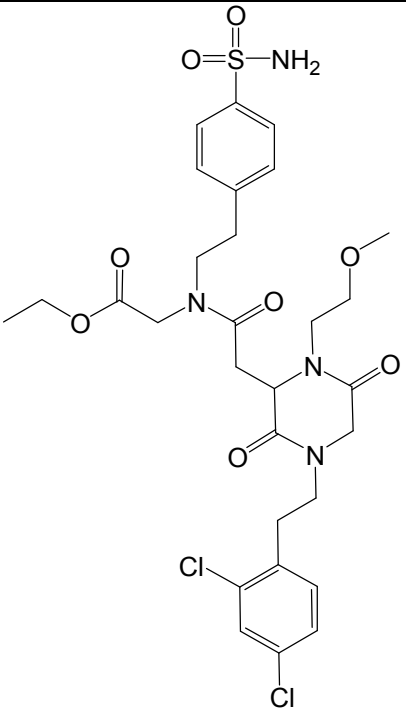
Comp. de ref. Ic.9.8		2-(<i>N</i> -(3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)propil)-2-(4-(4-metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	2,757	610
Comp. de ref. Ic.9.9		2-(<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(4-(4-metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,964	645

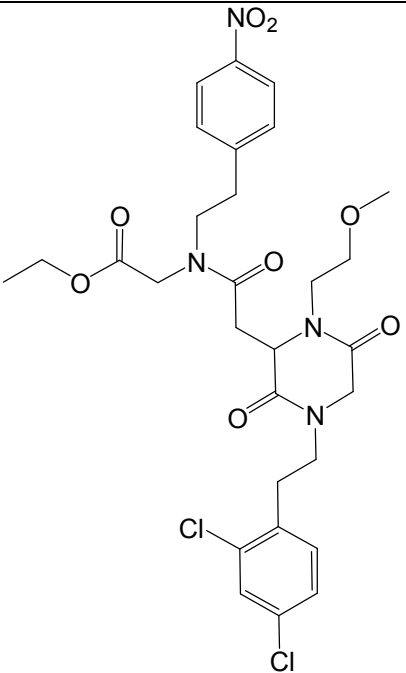
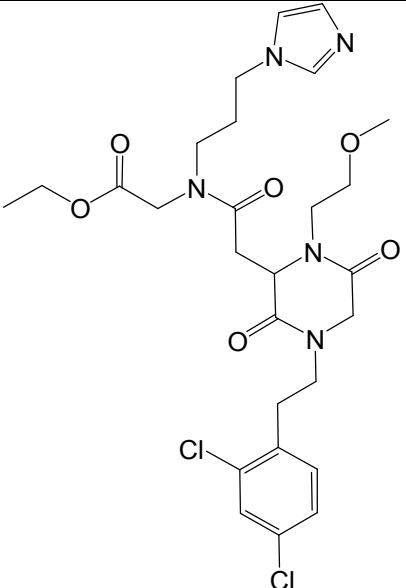
Comp. de ref. Ic.9.10		2-(<i>N</i> -(2-(5-Hidroxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(4-(4-metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,488	661
Comp. de ref. Ic.9.11		2-(<i>N</i> -(2-(5-Metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(4-(4-metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,888	675
Comp. de ref. Ic.9.12		2-(2-(4-(4-Metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -metilacetamido)acetato de metilo	B	3,233	502

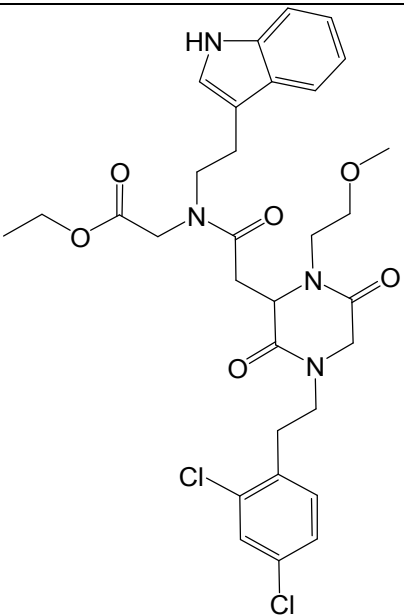
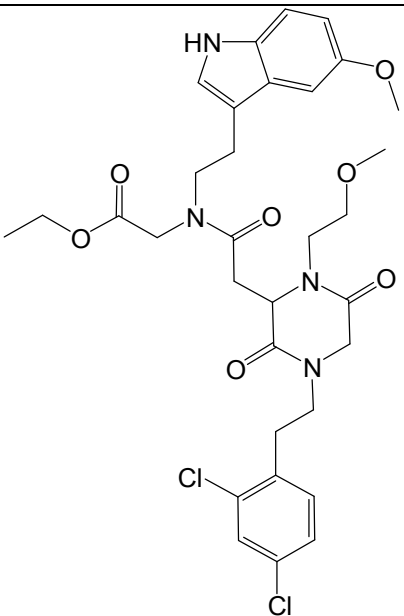
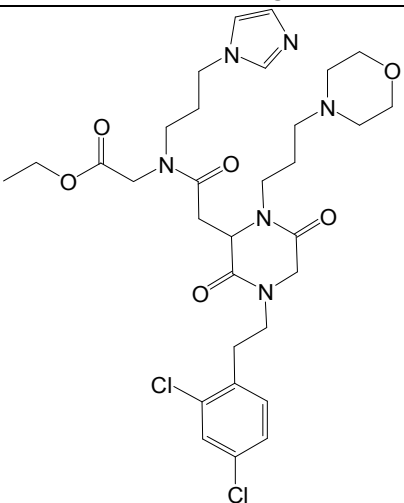
Comp. de ref. Ic.9.13		2-(<i>N</i> -(2-Metoxietil)-2-(4-(4-metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,568	560
Comp. de ref. Ic.9.14		2-(2-(4-(4-Metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(3-morfolinopropil)acetamido)acetato de etilo	B	2,772	629
Comp. de ref. Ic.9.15		2-(2-(4-(4-Metoxifenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)acetamido)acetato de etilo		3,316	627

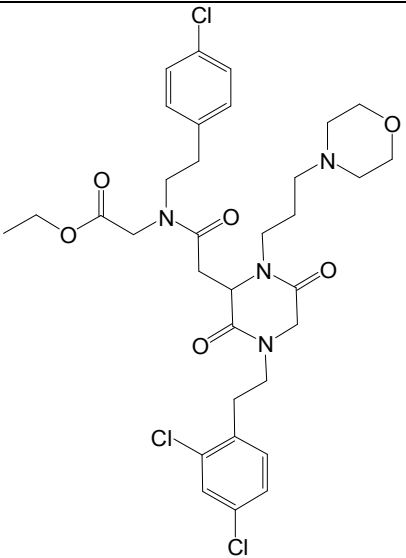
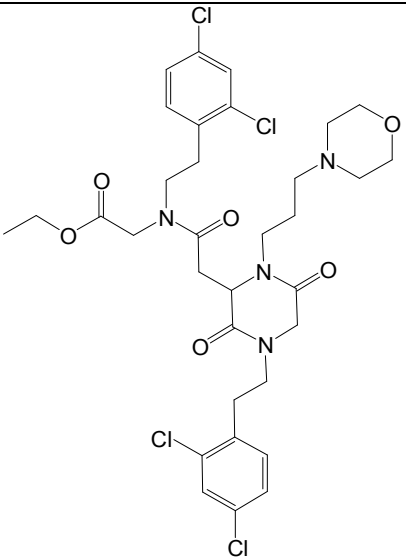
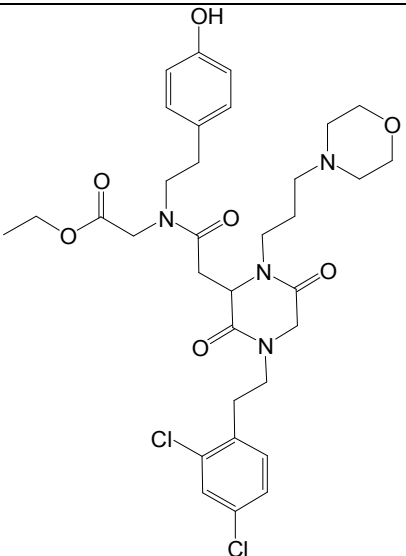
Comp. de ref. lc.10.1		2-(N-(4-Clorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,376	626 628
Comp. de ref. lc.10.2		2-(N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,621	660 662

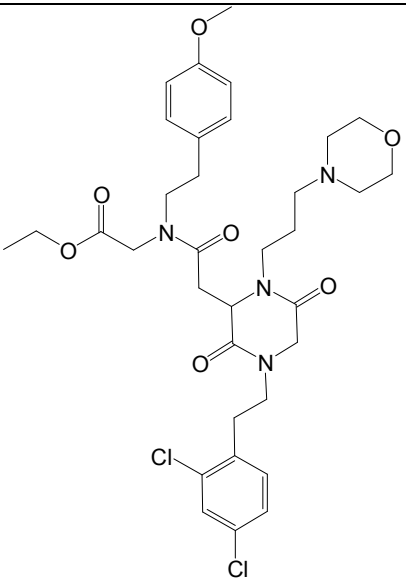
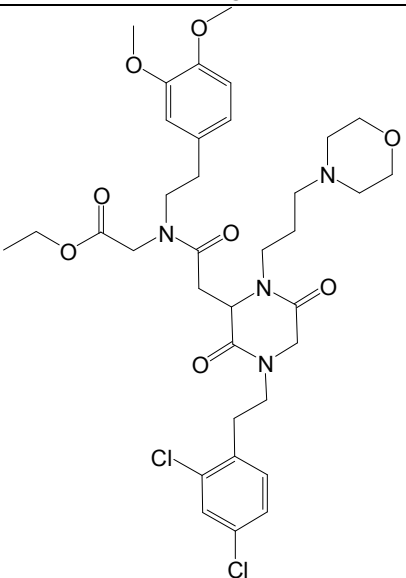
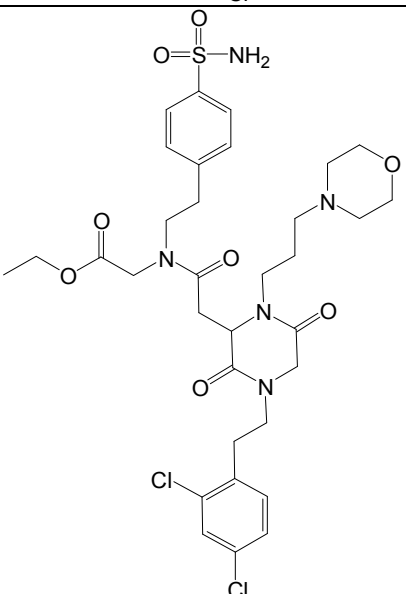
Comp. de ref. lc.10.3		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamid o)acetato de etilo	B	3,637	608 610
Comp. de ref. lc.10.4		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-metoxifenil)acetamid o)acetato de etilo	B	4,110	622 624

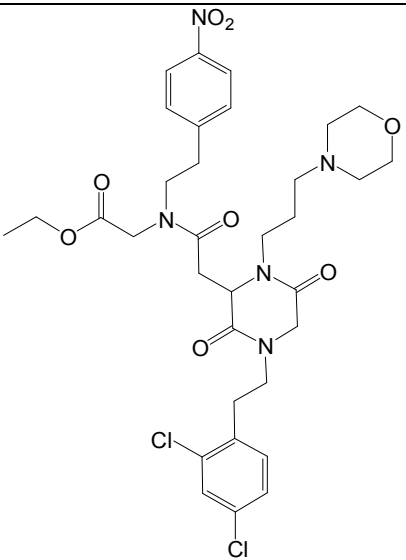
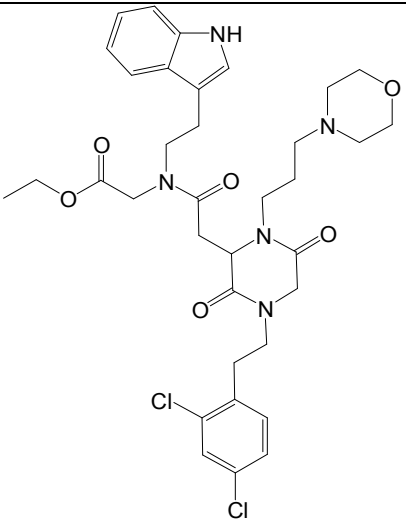
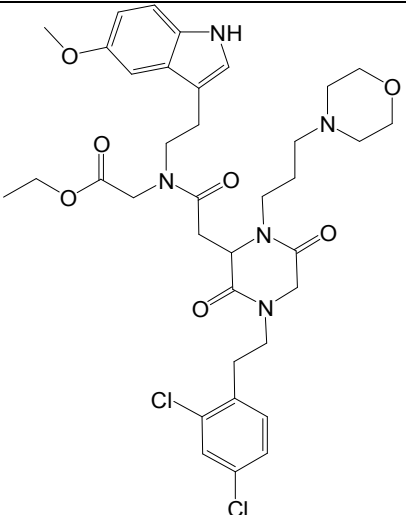
Comp. de ref. lc.10.5		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)acetamido)acetato de etilo	B	3,917	652 654
Comp. de ref. lc.10.6		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenil)acetamido)acetato de etilo	B	3,511	671 673

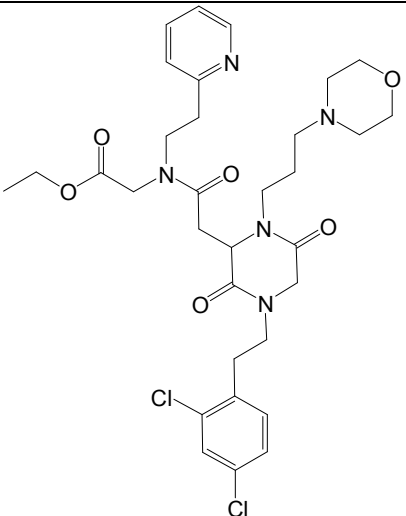
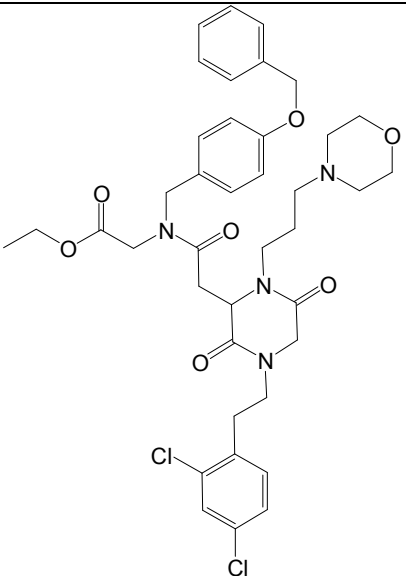
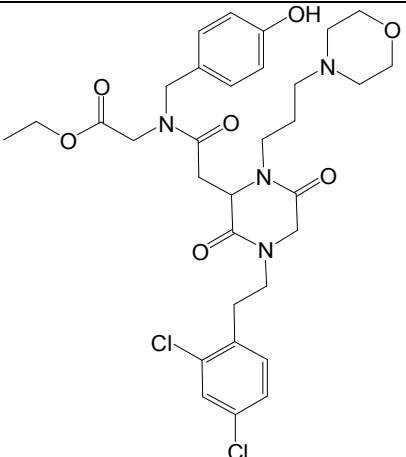
Comp. de ref. lc.10.7		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-nitrofenil)acetamido)acetato de etilo	B	4,084	637 639
Comp. de ref. lc.10.8		2-(N-(3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)propil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	2,759	596 598

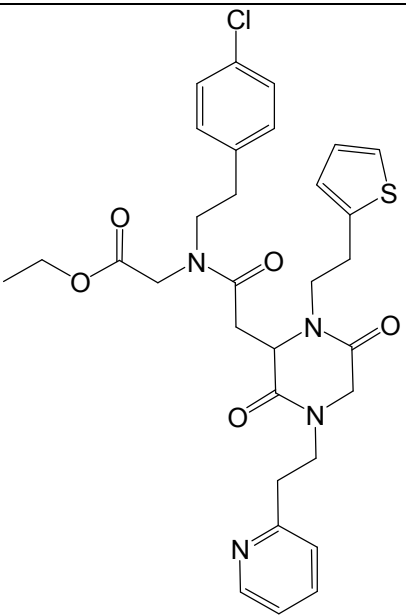
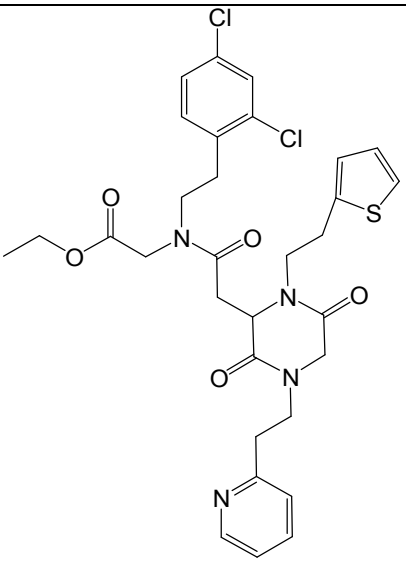
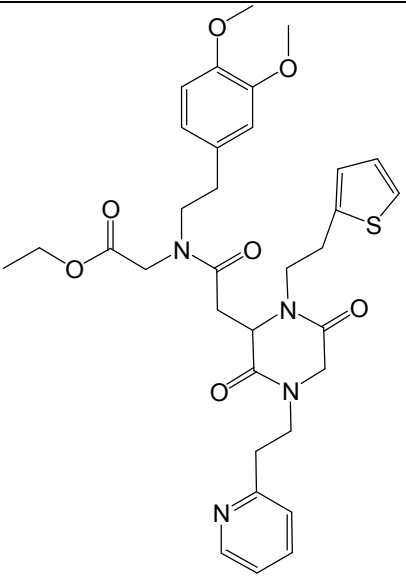
Comp. de ref. lc.10.9		2-(<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,021	631 633
Comp. de ref. lc.10.11		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(2-metoxietil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)acetamido)acetato de etilo	B	3,941	661 663
Comp. de ref. lc.10.14		2-(<i>N</i> -(3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)propil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	2,188	665 667

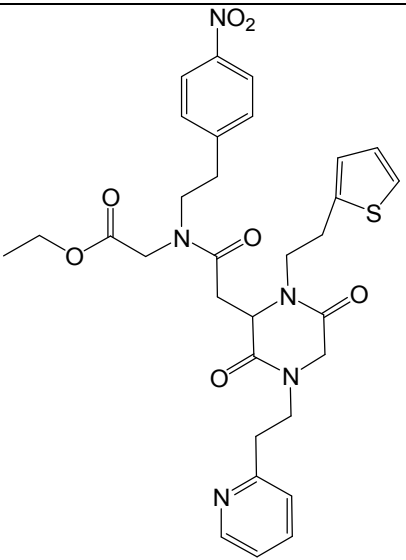
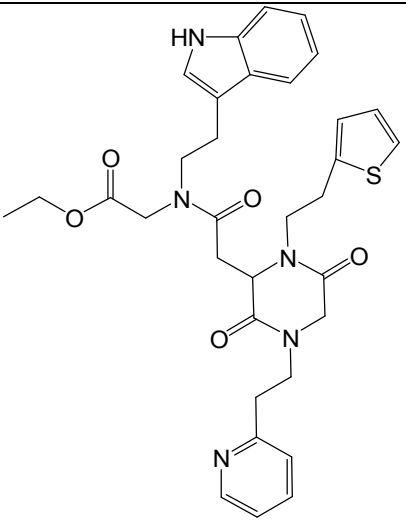
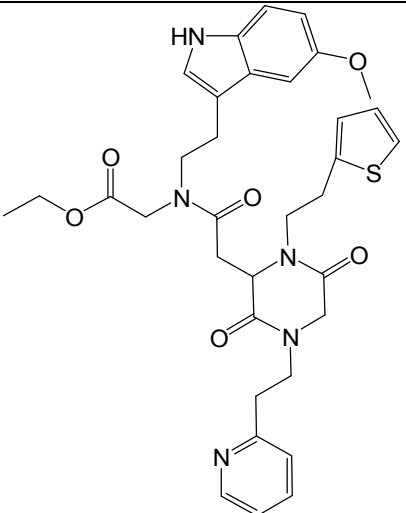
Comp. de ref. Ic.11.1		2-(N-(4-Clorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,461	695 697
Comp. de ref. Ic.11.2		2-(N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,590	729 731
Comp. de ref. Ic.11.3		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamido)acetato de etilo	B	2,970	677 679

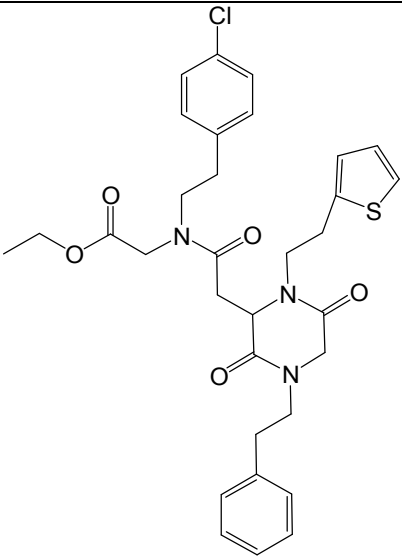
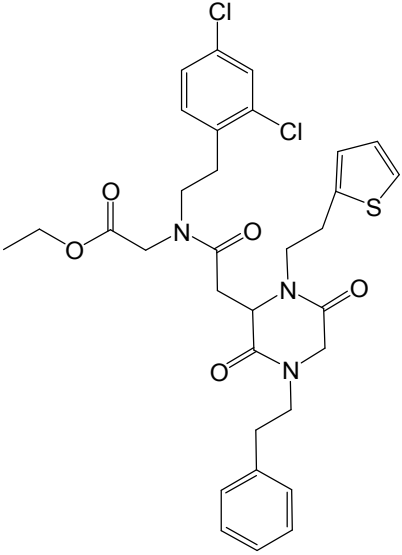
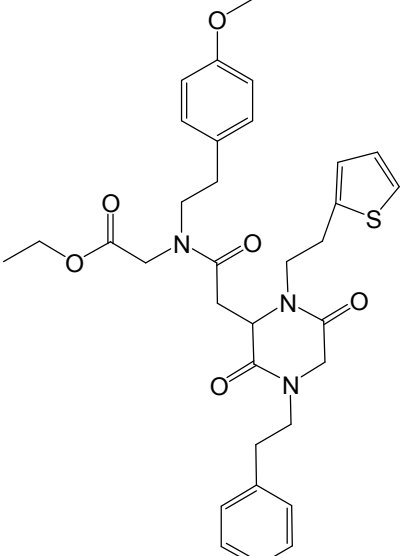
Comp. de ref. Ic.11.4		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-metoxifenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,295	691 693
Comp. de ref. Ic.11.5		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,150	721 723
Comp. de ref. Ic.11.6		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamido)acetato de etilo	B	2,867	527 529

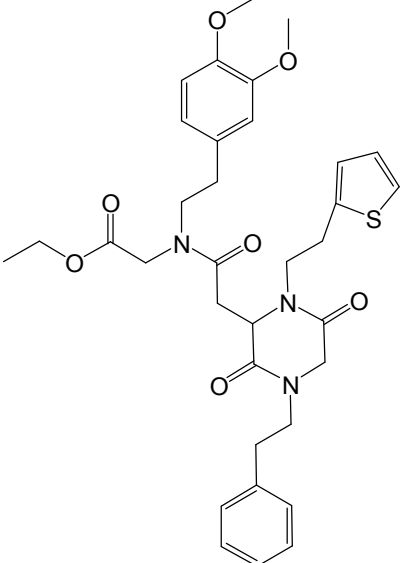
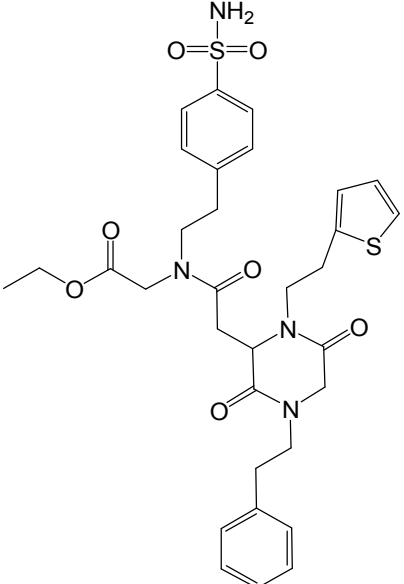
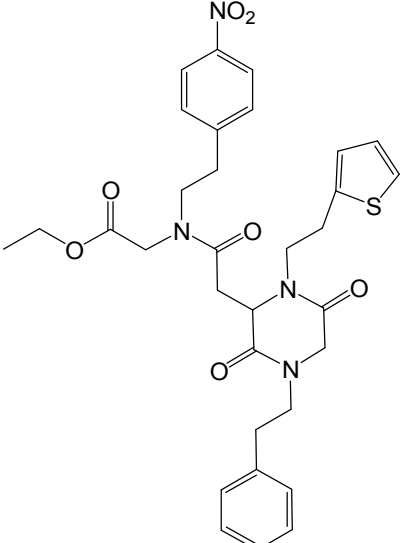
Comp. de ref. lc.11.7		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,291	706 708
Comp. de ref. lc.11.9		2-(N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,234	700 702
Comp. de ref. lc.11.11		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)acetamido)acetato de etilo	B	3,164	730 732

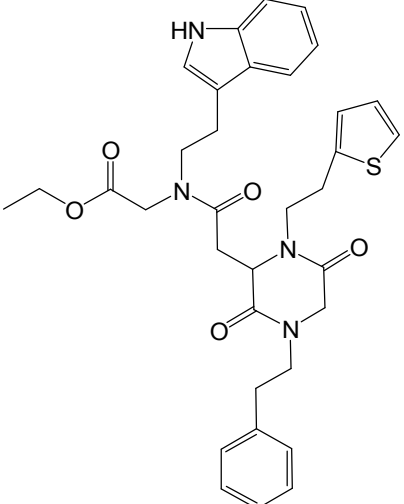
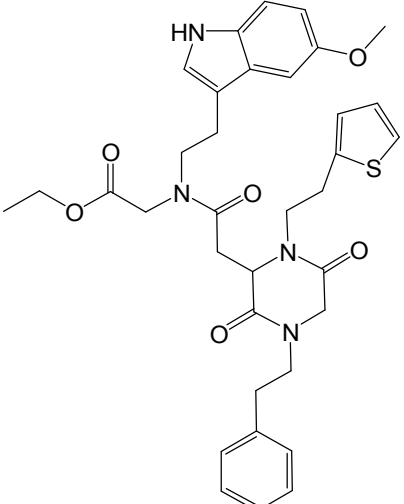
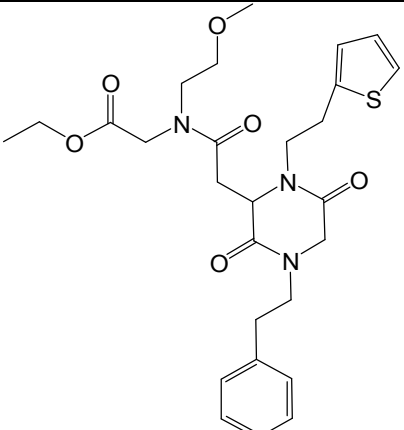
Comp. de ref. lc.11.16		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(2-(piridin-2-il)etil)acetamido)acetato de etilo	B	2,500	662 664
Comp. de ref. lc.11.17		3-(N-(4-(Benciloxi)bencil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)propanoato de metilo	B	3,551	735 737
Comp. de ref. lc.11.18		2-(2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-1-(3-morfolinopropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(4-(4-hidroxibencil)acetamido)acetato de etilo	B	2,787	663 665

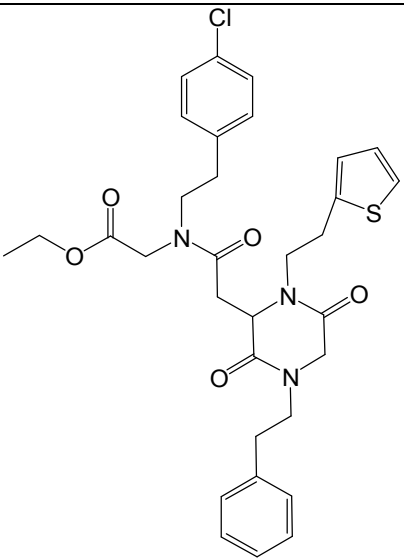
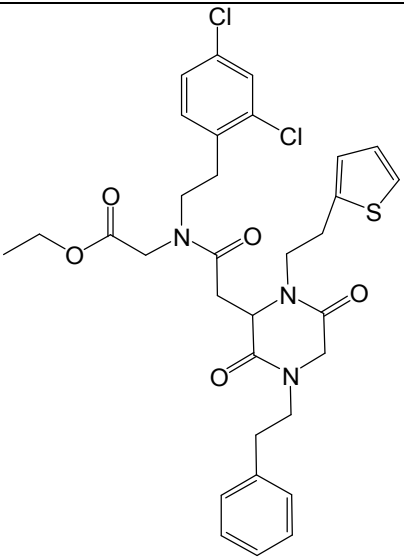
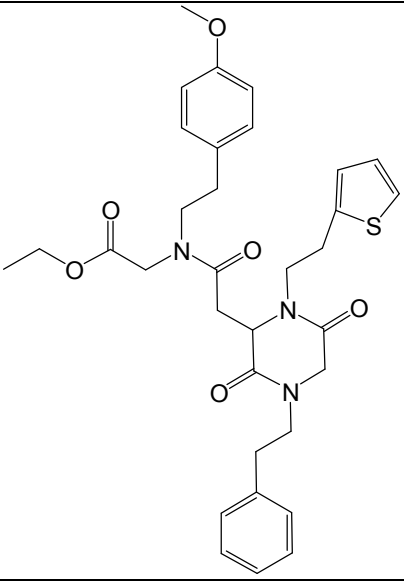
Comp. de ref. Ic.13.1		2-(N-(4-Clorofenetil)-2-(3,6-dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	3,763	611 613
Comp. de ref. Ic.13.2		2-(N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(3,6-dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	3,957	645 647
Comp. de ref. Ic.13.5		2-(N-(3,4-Dimetoxifenetil)-2-(3,6-dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	3,378	637

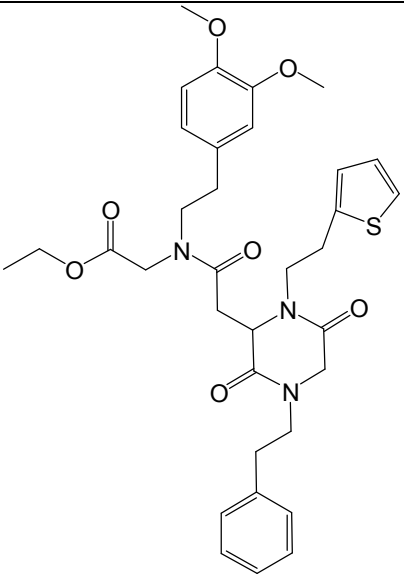
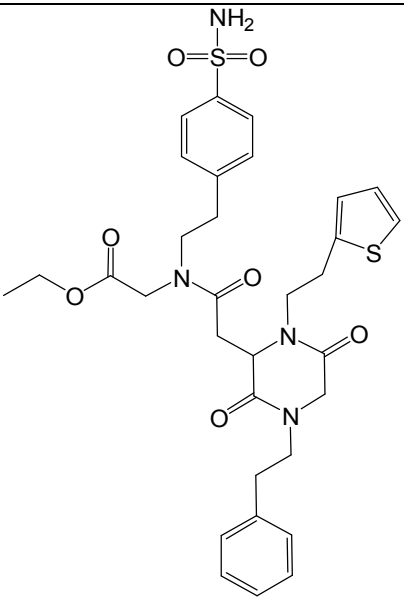
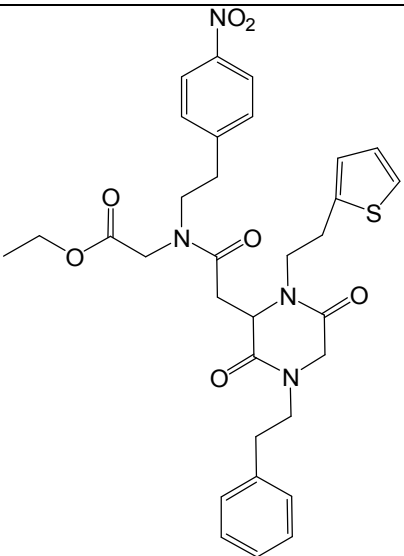
Comp. de ref. Ic.13.7		2-(2-(3,6-Dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamido)acetato de etilo	C	3,528	622
Comp. de ref. Ic.13.9		2-(N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-2-(3,6-dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	3,480	616
Comp. de ref. Ic.13.11		2-(2-(3,6-Dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)acetamido)acetato de etilo	B	2,914	646

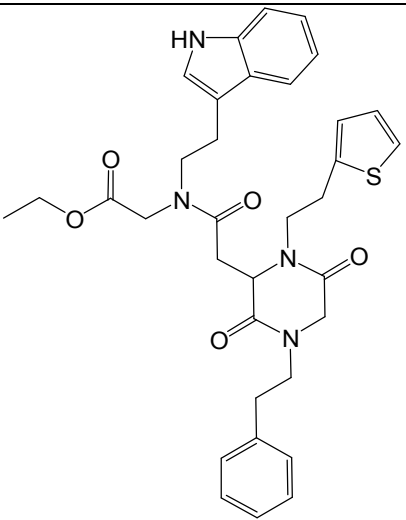
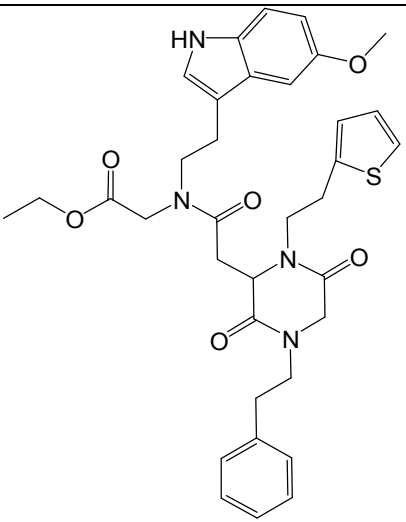
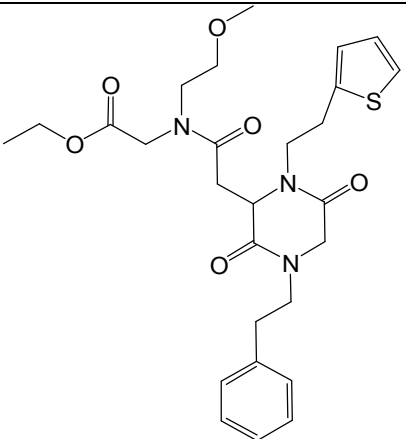
Comp. de ref. Ic.14.1		2-(N-(4-Clorofenil)-2-(3,6-dioxo-4-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	4,331	610 612
Comp. de ref. Ic.14.2		2-(N-(2,4-Diclorofenil)-2-(3,6-dioxo-4-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	5,072	644 646
Comp. de ref. Ic.14.4		2-(2-(3,6-Dioxo-4-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenil)acetamido)acetato de etilo	B	4,101	606

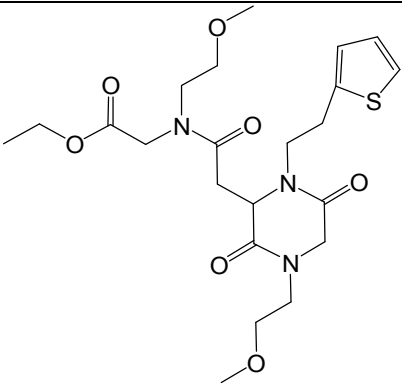
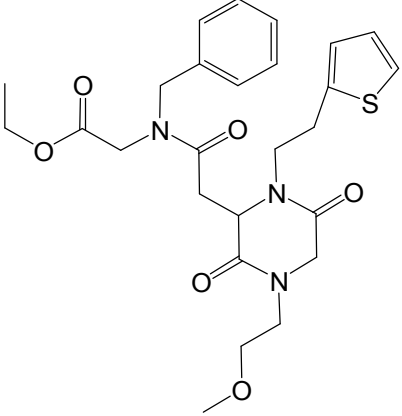
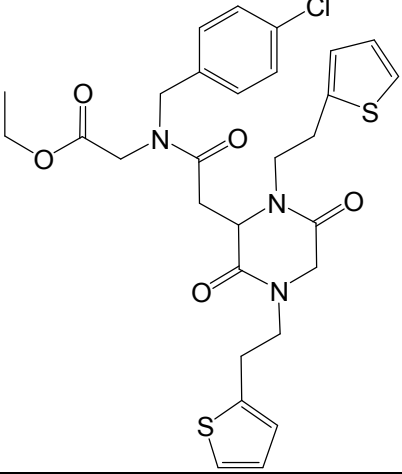
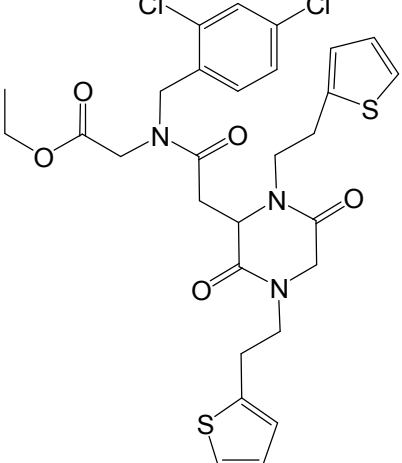
Comp. de ref. Ic.14.5		2-(<i>N</i> -(3,4-Dimetoxifenetil)-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	4,432	636
Comp. de ref. Ic.14.6		2-(2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(4-sulfamoilfenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,522	655
Comp. de ref. Ic.14.7		2-(2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(4-nitrofenetil)acetamido)acetato de etilo	C	4,578	621

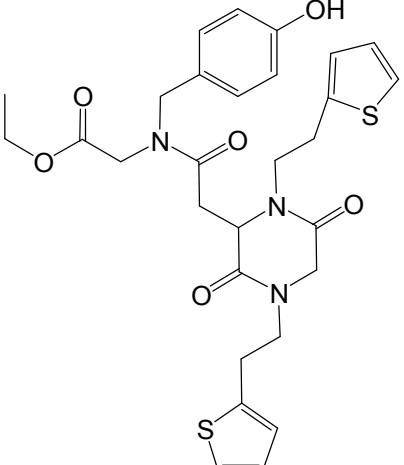
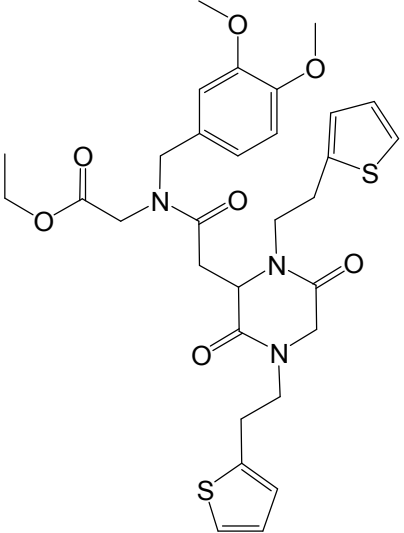
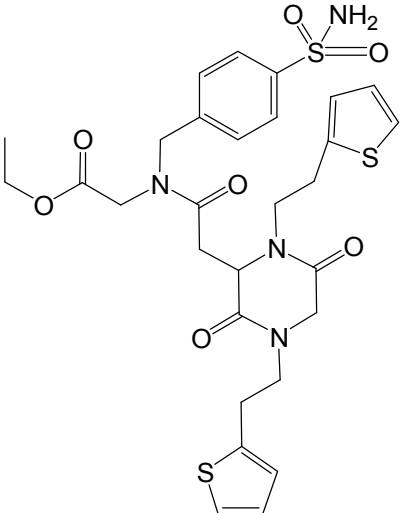
Comp. de ref. lc.14.9		2-(<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,996	616
Comp. de ref. lc.14.11		2-(2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)acetamido)acetato de etilo	C	4,447	645
Comp. de ref. lc.14.13		2-(2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)acetamido)acetato de etilo	B	3,610	530

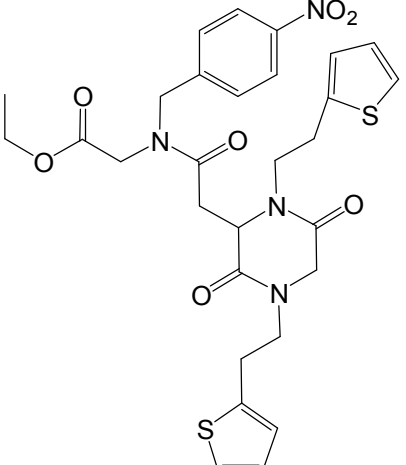
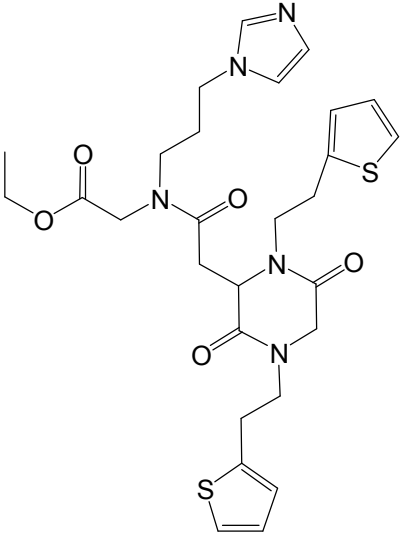
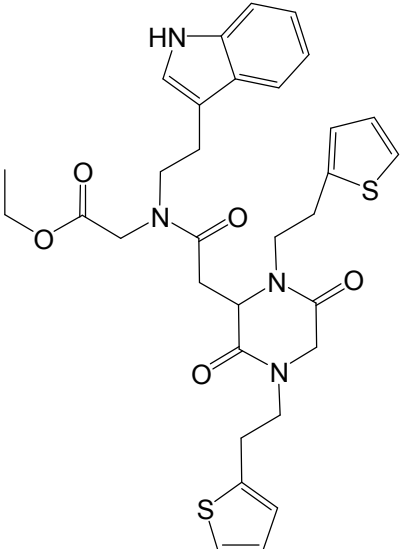
Comp. de ref. Ic.14.19 .2		3-(<i>N</i> -Bencil-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)propanoato de etilo	B	4,108	576
Comp. de ref. Ic.15.1		2-(<i>N</i> -(4-Clorofenetil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	4,337	564 566
Comp. de ref. Ic.15.2		2-(<i>N</i> -(2,4-Diclorofenetil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	4,580	598 600

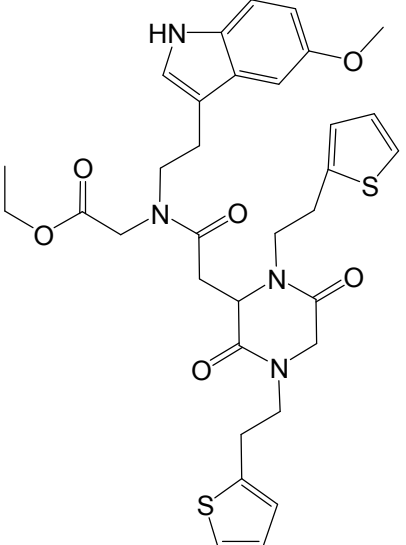
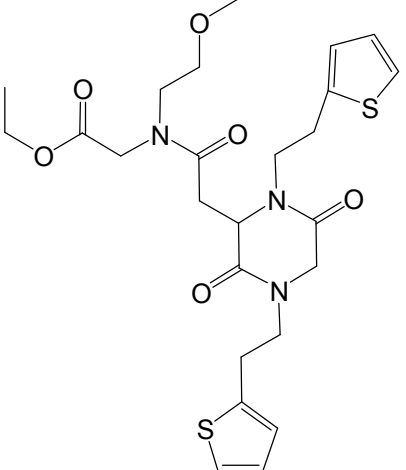
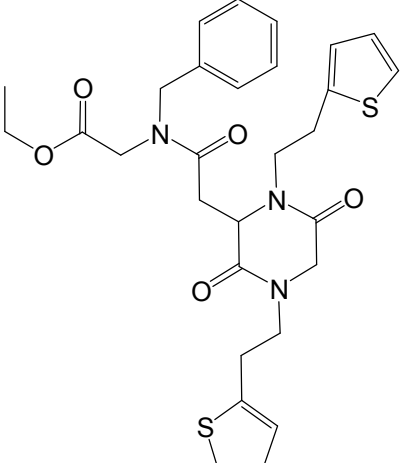
Comp. de ref. Ic.15.4		2-(2-(4-(2-Metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,548	560
Comp. de ref. Ic.15.5		2-(N-(3,4-Dimetoxifenetil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,885	590
Comp. de ref. Ic.15.6		2-(2-(4-(2-Metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamido)acetato de etilo	B	2,923	609

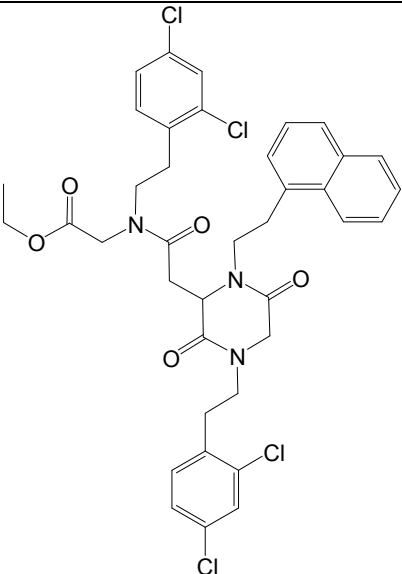
Comp. de ref. Ic.15.7		2-(2-(4-(2-Metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamido)acetato de etilo	C	4,057	575
Comp. de ref. Ic.15.9		2-(N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,462	569
Comp. de ref. Ic.15.11		2-(N-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,383	599

Comp. de ref. Ic.15.13		2-(<i>N</i> -(2-Metoxietil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	2,916	484
Comp. de ref. Ic.15.19 .2		3-(<i>N</i> -Bencil-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)propanoato de etilo	B	3,526	530
Comp. de ref. Ic.16.1		2-(<i>N</i> -(4-Clorofenetil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	4,793	616 618
Comp. de ref. Ic.16.2		2-(<i>N</i> -(2,4-Diclorofenetil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	C	5,008	650 652

Comp. de ref. Ic.16.3		2-(2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,569	598
Comp. de ref. Ic.16.5		2-(N-(3,4-Dimetoxifenetil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,836	642
Comp. de ref. Ic.16.6		2-(2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamido)acetato de etilo	B	3,450	660

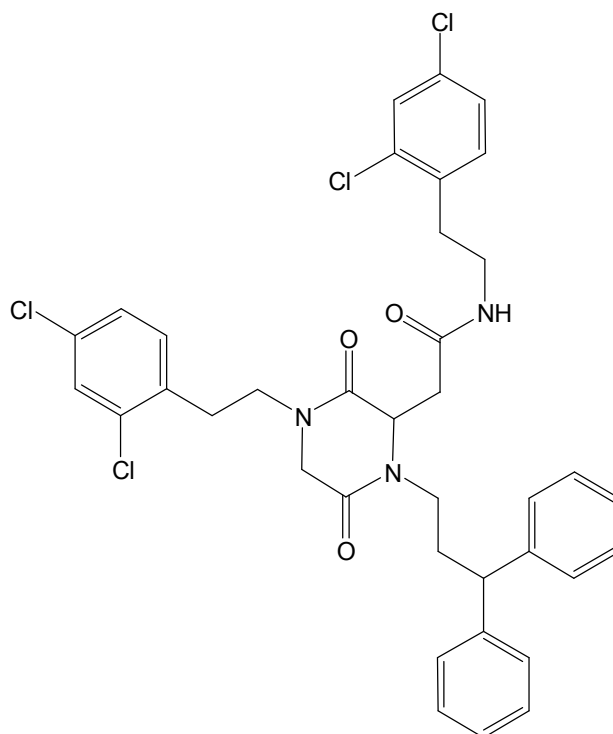
Comp. de ref. lc.16.7		2-(2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamido)acetato de etilo	C	4,522	627
Comp. de ref. lc.16.8		2-(N-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	2,709	586
Comp. de ref. lc.16.9		2-(N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)acetato de etilo	B	3,937	621

Comp. de ref. lc.16.11		2-(2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)acetamido)acetato de etilo	B	3,857	651
Comp. de ref. lc.16.13		2-(2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)acetamido)acetato de etilo	B	3,530	536
Comp. de ref. lc.16.19 .2		3-(<i>N</i> -Bencil-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamido)propanoato de etilo	B	4,040	582

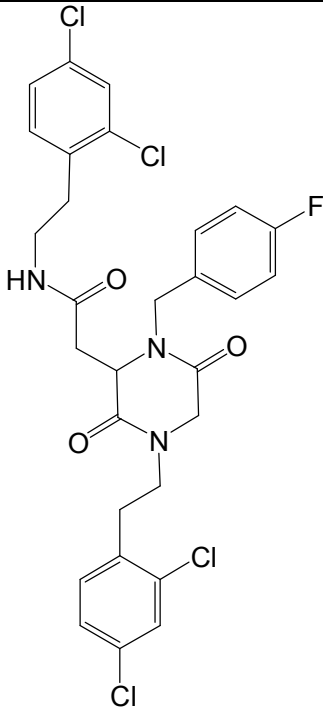
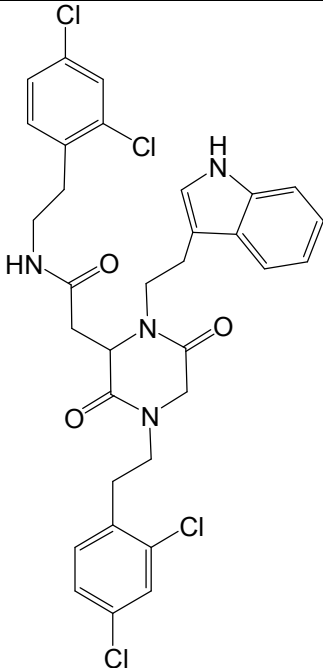
Comp. de ref. Id.21.2		2-(<i>N</i> -(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(2-(naftalen-1-il)etil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetato de metilo	B	5,087	743 745
-----------------------	---	--	---	-------	---------

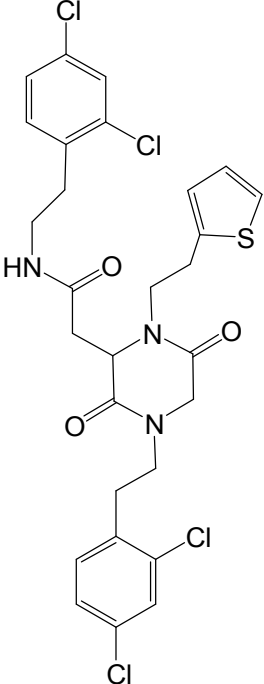
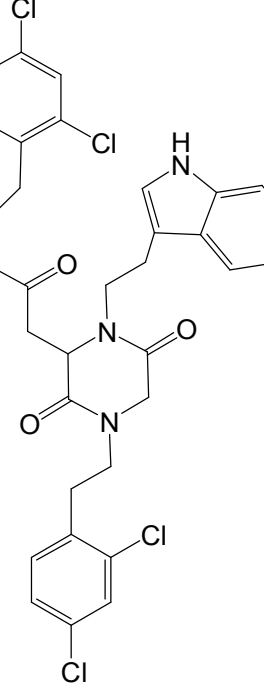
Compuestos de formula Id

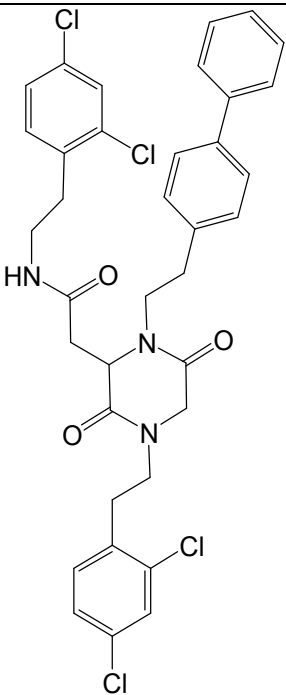
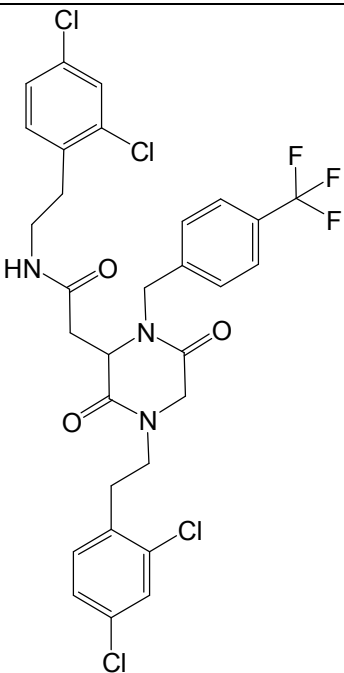
5 **Comp. de ref. Id.1.2** *N*-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida

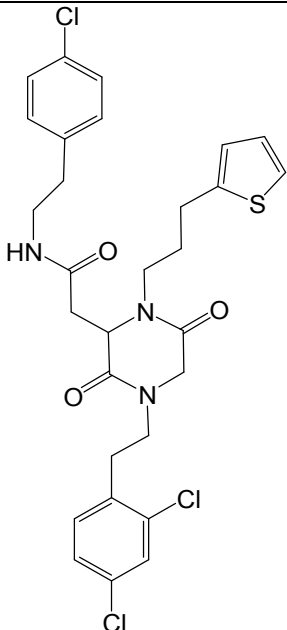
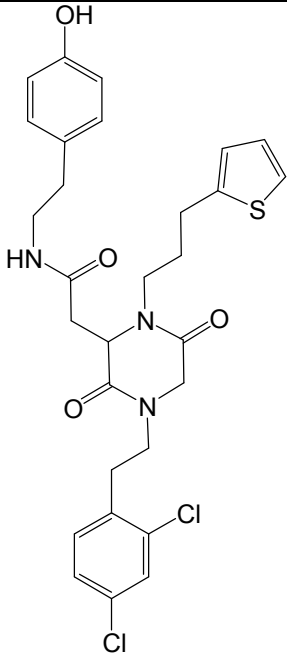


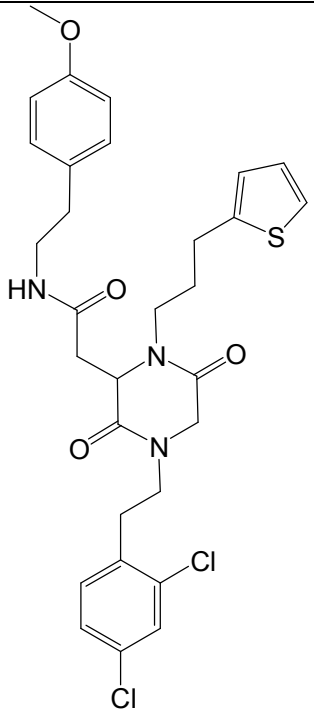
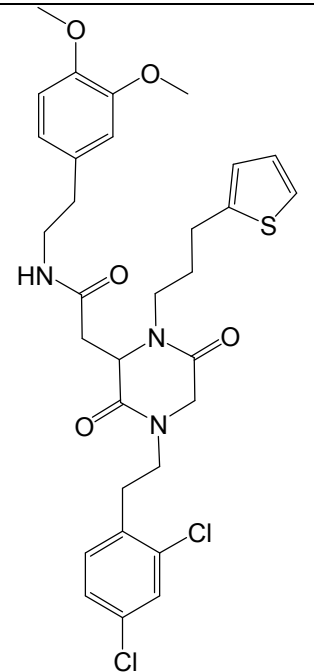
10 A una solución de 2,4-diclorofenilamina (**IVc**, 28 μ L, 1 eq.), DIC (85 μ L, 3 eq.) y trietilamina (80 μ L, 3 eq.) en 2 ml de DCM se añadió el ácido **X.1** (100 mg, 1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El crudo de reacción se neutralizó con NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener 96 mg del compuesto deseado **Id.1.2** (73% rdt., 89% pureza). HRMS ($M + H$)⁺ calcd. para C₃₇H₃₆Cl₄N₃O₃, 710,1511; experimental, 710,1522.

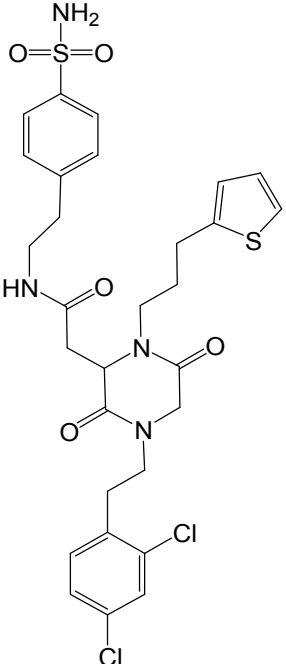
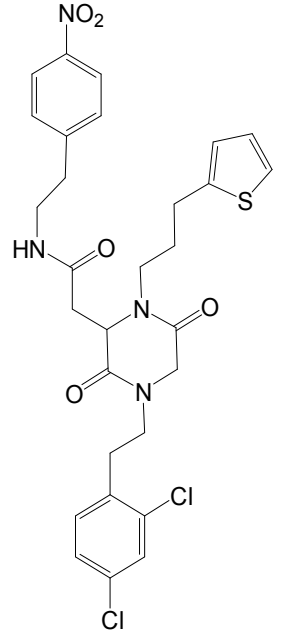
Ej	Estructura	Compuesto	HRMS (M + H) ⁺ :	
			Calculada	Experimental
Comp. de ref. Id.2.2		<i>N</i> -(2,4-Diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(4-fluorobencil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	C ₂₉ H ₂₆ Cl ₄ FN ₃ O ₃ 624,0791	624,25
Comp. de ref. Id.3.2		2-(1-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)- <i>N</i> -(2,4-diclorofenetil)acetamida	C ₃₂ H ₃₀ Cl ₄ N ₄ O ₃ 659,115	659,1163

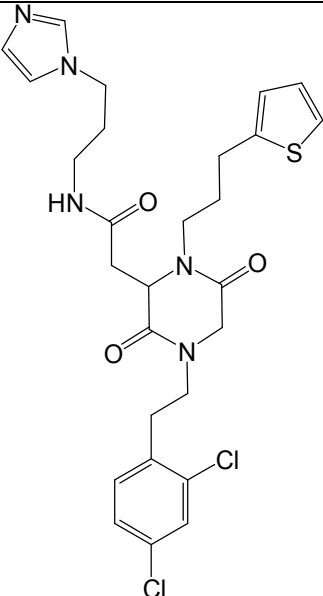
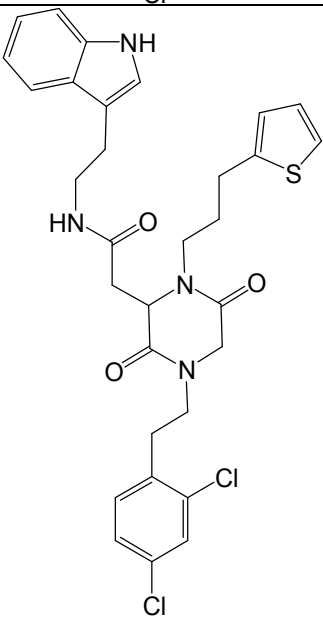
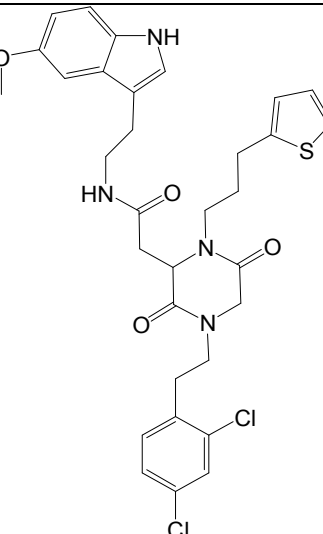
Comp. de ref. Id.4.2		N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C ₂₈ H ₂₇ Cl ₄ N ₃ O ₃ S 626,0605	626,0589
Comp. de ref. Id.5.2		N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamida	C ₃₃ H ₃₂ Cl ₄ N ₄ O ₄ 689,1256	689,30

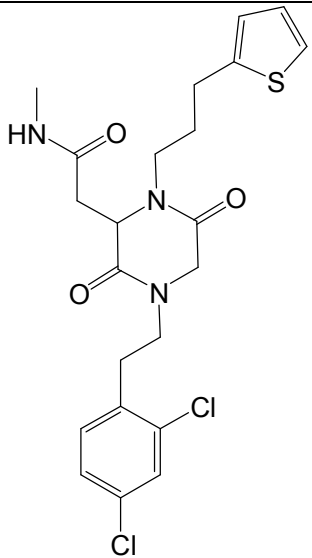
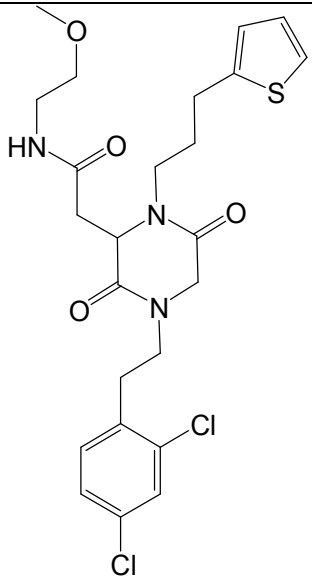
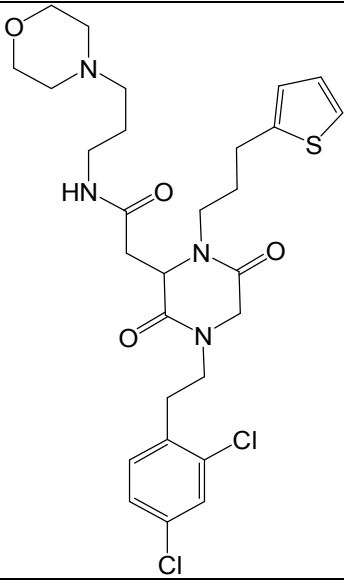
Comp. de ref. Id.6.2		2-(1-(2-([1,1'-Bifenil]-4-il)etil)-4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)-N-(2,4-diclorofenetil)acetamida	C ₃₆ H ₃₃ Cl ₄ N ₃ O ₃ 696,1354	696,1335
Comp. de ref. Id.7.2		N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-2-il)acetamida	C ₃₀ H ₂₆ Cl ₄ F ₃ N ₃ O ₃ 674,0759	674,35

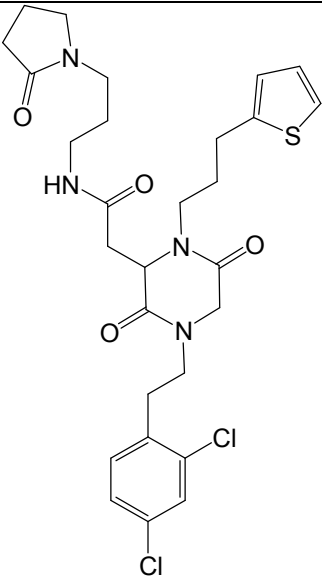
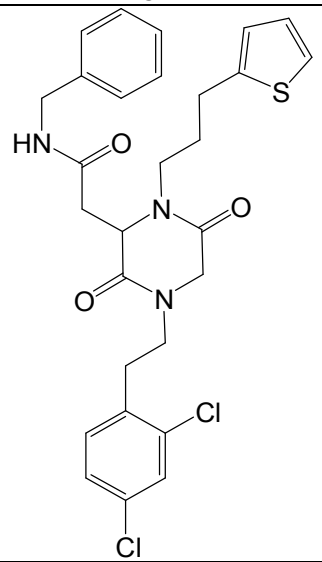
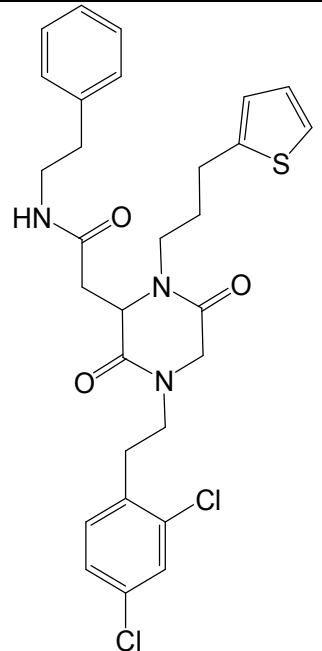
Ej.	Estructura	Compuesto	método	tr	m/z
Comp. de ref. Id.4.1		<i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	4,869	592 594
Comp. de ref. Id.4.3		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(4-hidroxifenil)acetamida	C	4,193	574 576

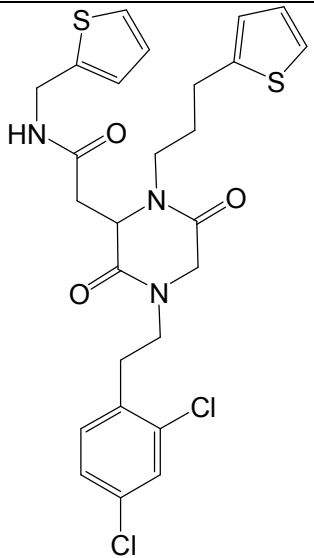
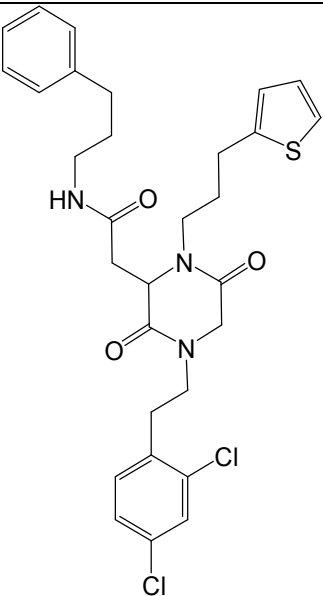
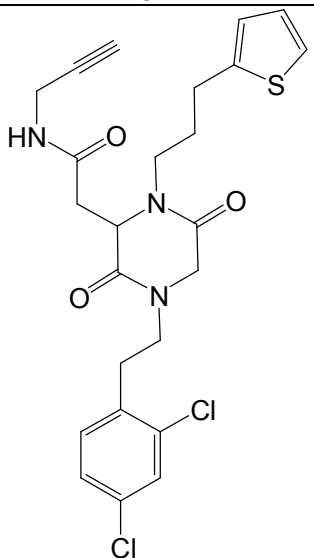
Id.4.4		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenil)acetamida	C	4,62	588 590
Id.4.5		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)acetamida	C	4,455	618 620

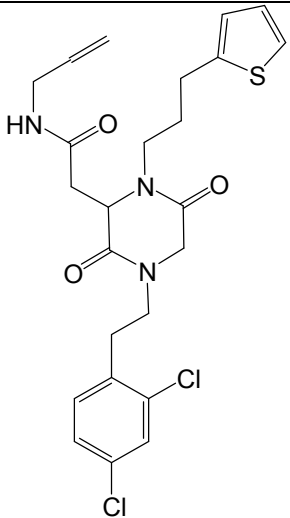
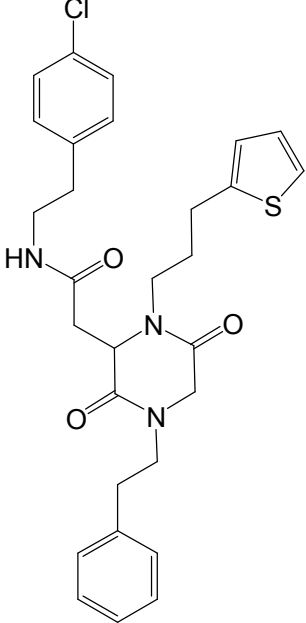
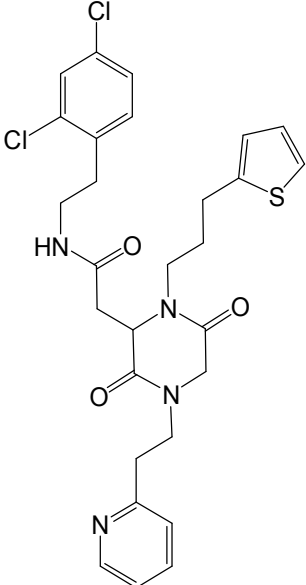
Comp. de ref. Id.4.6		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamida	C	4,079	637 639
Comp. de ref. Id.4.7		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamida	C	4,599	603 605

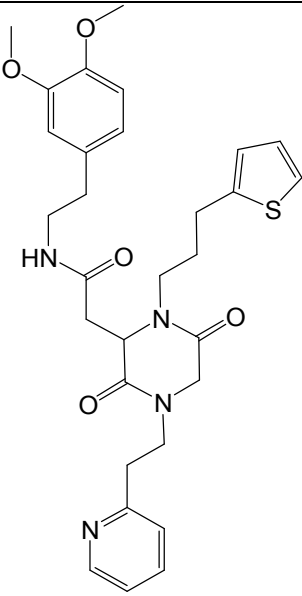
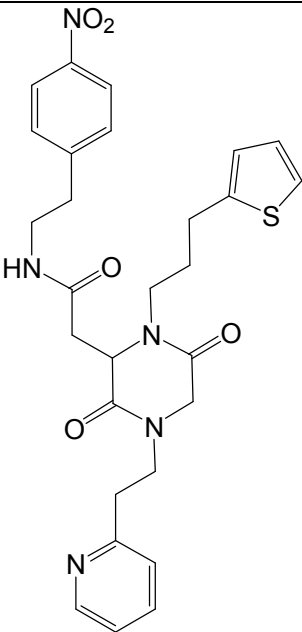
Comp. de ref. Id.4.8		N-(3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,410	543 545
Id.4.9		N-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	4,565	597 599
Id.4.11		3-(2-(3-(2-Aminoetil)-5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-1-il)-2-oxoetil)-1-(2,4-diclorofenetil)-4-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazine-2,5-diona	C	4,498	627 629

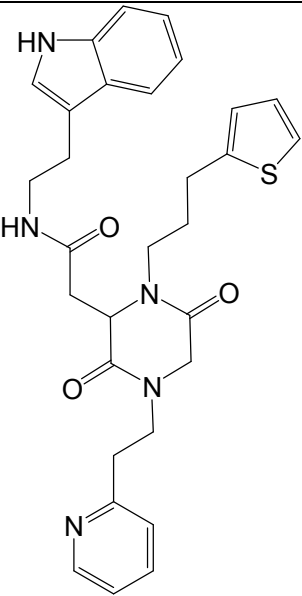
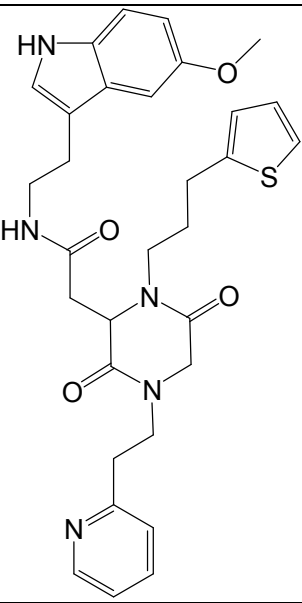
Comp. de ref. Id.4.12		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -metilacetamida	C	3,988	468 470
Comp. de ref. Id.4.13		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)acetamida	C	4,086	512 514
Comp. de ref. Id.4.14		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(3-morfolinopropil)acetamid a	C	3,440	581 583

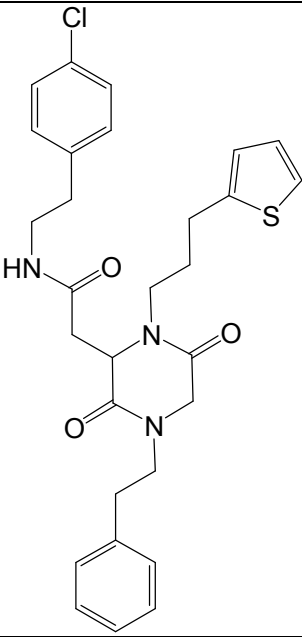
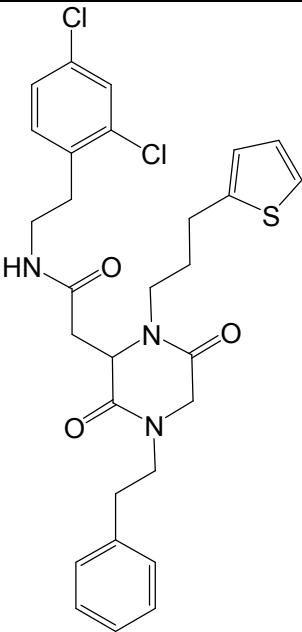
Comp. de ref. Id.4.15		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)acetamida	C	3,953	579 581
Comp. de ref. Id.4.19		N-Bencil-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	4,584	544 546
Comp. de ref. Id.4.23		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-fenetilacetamida	C	4,661	558 560

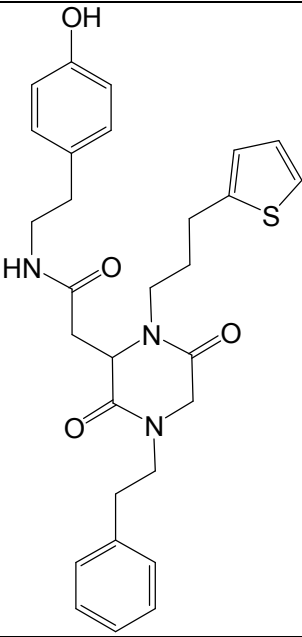
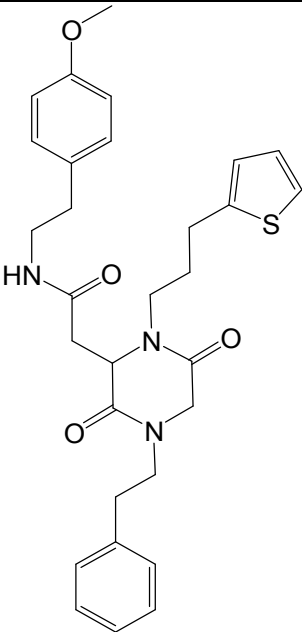
Comp. de ref. Id.4.24		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida	C	4,501	550 552
Comp. de ref. Id.4.25		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3-fenilpropil)acetamida	C	4,796	572 574
Comp. de ref. Id.4.26		2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	C	4,175	492 494

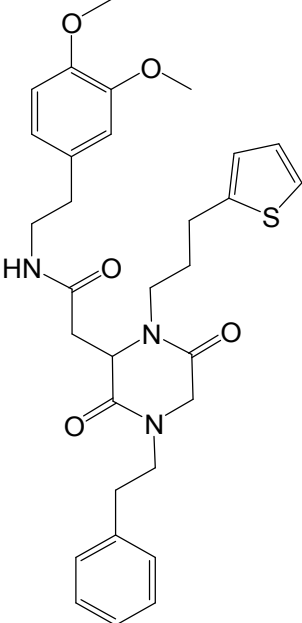
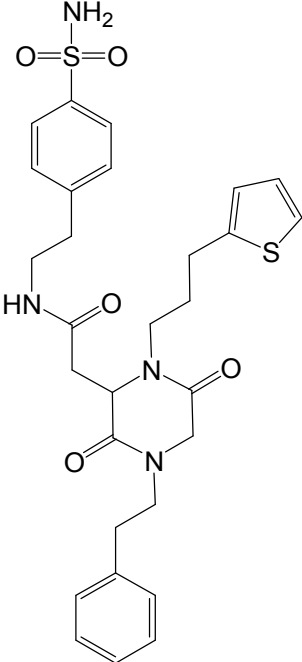
Comp. de ref. Id.4.27		<i>N</i> -Allyl-2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	4,269	494 496
Comp. de ref. Id.13.1		<i>N</i> -(4-Clorofenetil)-2-(3,6-dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,382	525
Comp. de ref. Id.13.2		<i>N</i> -(2,4-Diclorofenetil)-2-(3,6-dioxo-4-(2-(piridin-2-il)etil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,561	559 561

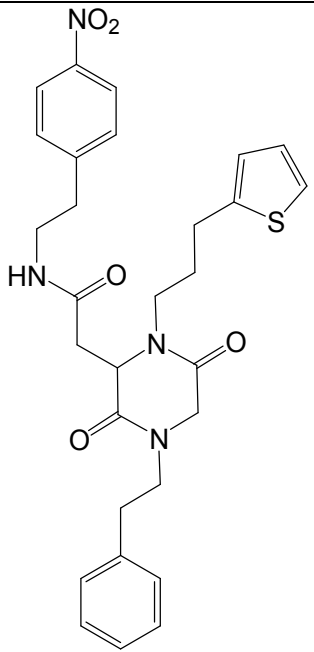
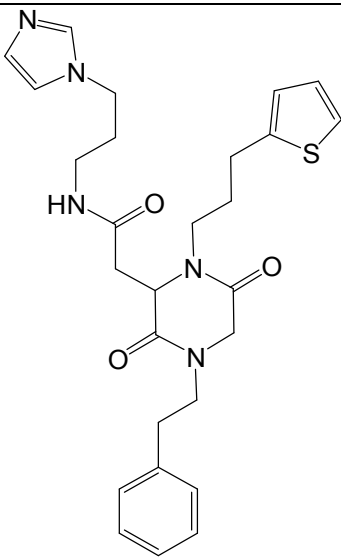
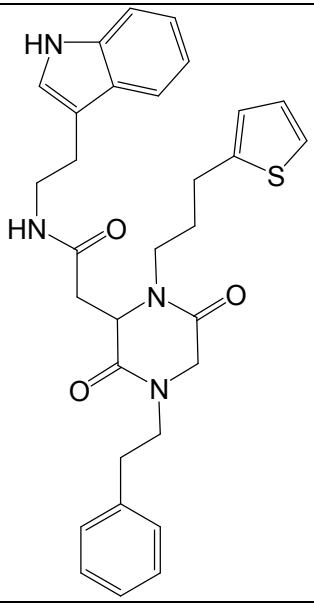
Comp. de ref. Id.13.5		N-(3,4-Dimetoxifenetil)- 2-(3,6-dioxo-4-(2- (piridin-2-il)etil)-1-(2- (tiofen-2-il)etil)piperazin- 2-il)acetamida	C	3,018	551
Comp. de ref. Id.13.7		2-(3,6-Dioxo-4-(2- (piridin-2-il)etil)-1-(2- (tiofen-2-il)etil)piperazin- 2-il)-N-(4- nitrofenetil)acetamida	C	3,149	536

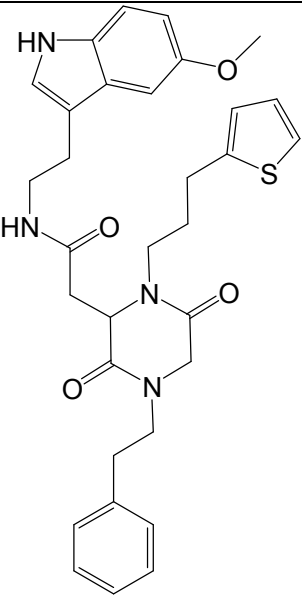
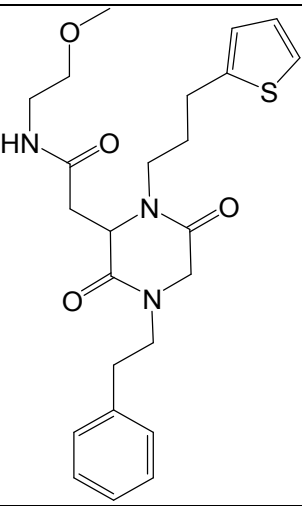
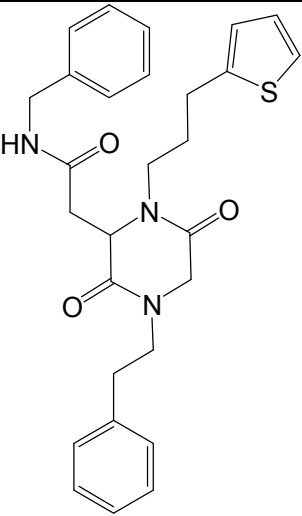
Comp. de ref. Id.13.9		N-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)- 2-(3,6-dioxo-4-(2- (piridin-2-il)etil)-1-(2- (tiofen-2-il)etil)piperazin- 2-il)acetamida	C	3,170	530
Comp. de ref. Id.13.11		2-(3,6-Dioxo-4-(2- (piridin-2-il)etil)-1-(2- (tiofen-2-il)etil)piperazin- 2-il)-N-(2-(5-metoxi-1 <i>H</i> - indol-3-il)etil)acetamida	C	3,123	560

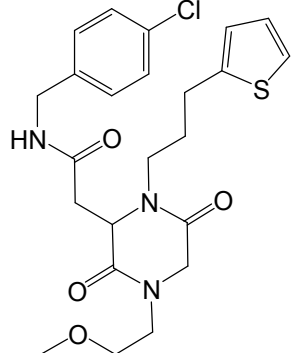
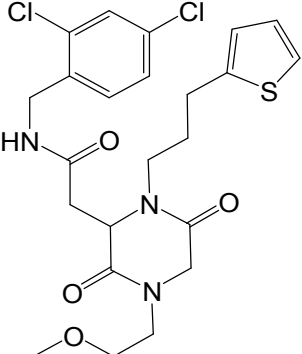
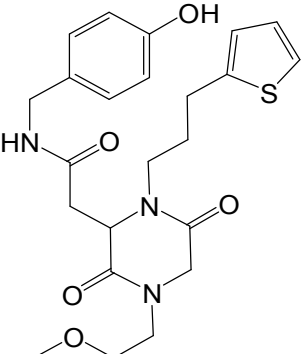
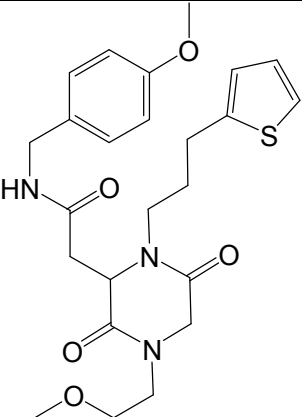
Comp. de ref. Id.14.1		N-(4-Clorofenetil)-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,931	524 526
Comp. de ref. Id.14.2		N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	4,163	558 560

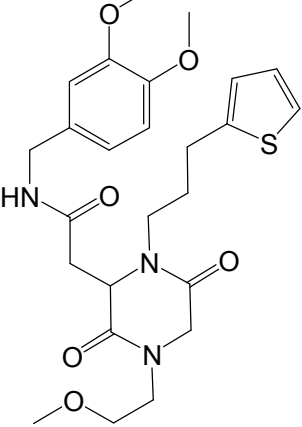
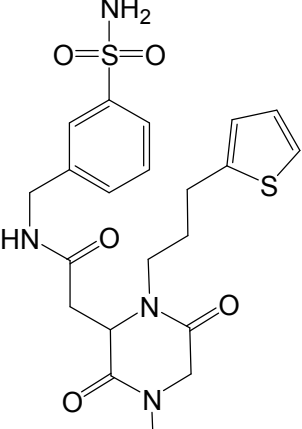
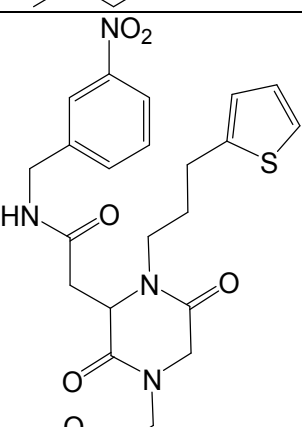
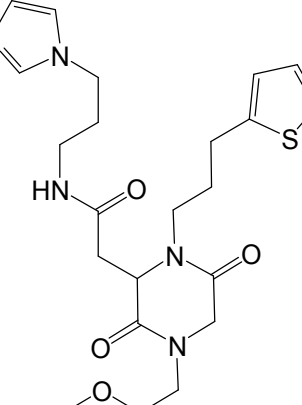
Comp. de ref. Id.14.3		2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenetil)acetamida	B	3,225	506
Comp. de ref. Id.14.4		2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenetil)acetamida	B	3,671	520

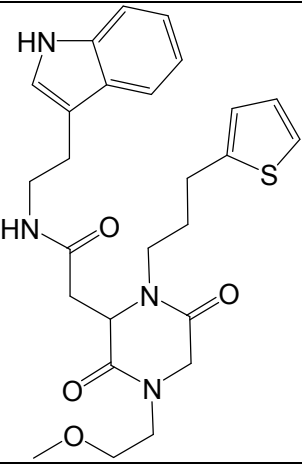
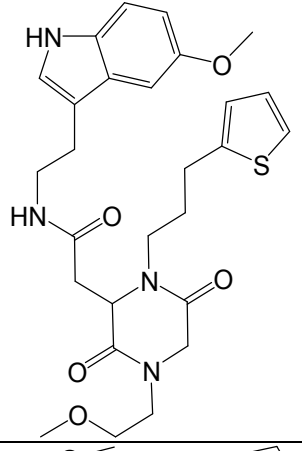
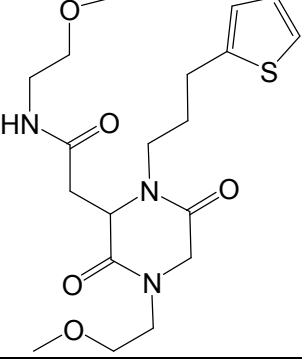
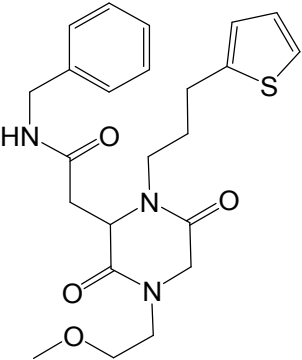
Comp. de ref. Id.14.5		N-(3,4-Dimetoxifenetil)- 2-(3,6-dioxo-4-fenil-1- (2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2- il)acetamida	B	3,487	550
Comp. de ref. Id.14.6		2-(3,6-Dioxo-4-fenil-1- (2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)-N- (4- sulfamoilfenetil)acetami da	B	3,112	569

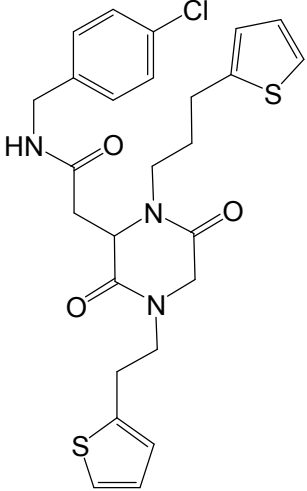
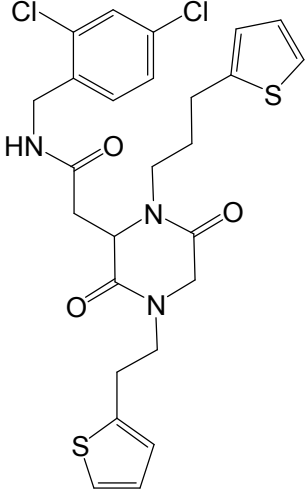
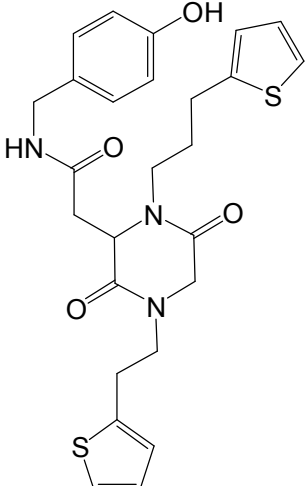
Comp. de ref. Id.14.7		2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamida	B	4,184	535
Comp. de ref. Id.14.8		N-(3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil)-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	2,456	494
Comp. de ref. Id.14.9		N-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,626	529

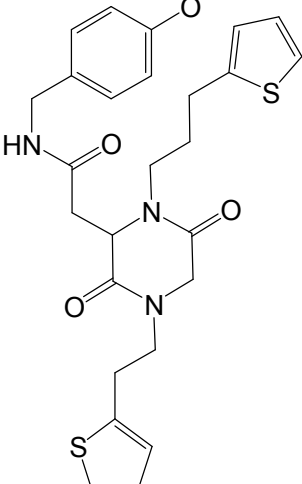
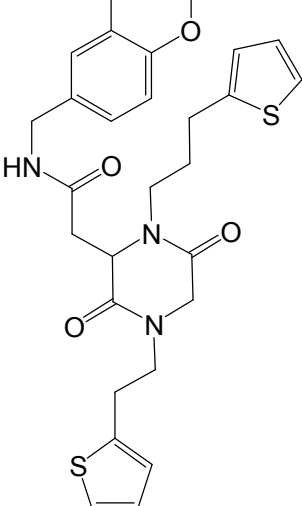
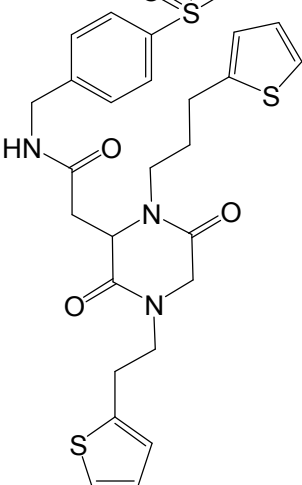
Comp. de ref. Id.14.11		2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)acetamida	B	3,552	559
Comp. de ref. Id.14.13		2-(3,6-Dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)acetamida	B	3,044	444
Comp. de ref. Id.14.19		<i>N</i> -Bencil-2-(3,6-dioxo-4-fenetil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,600	476

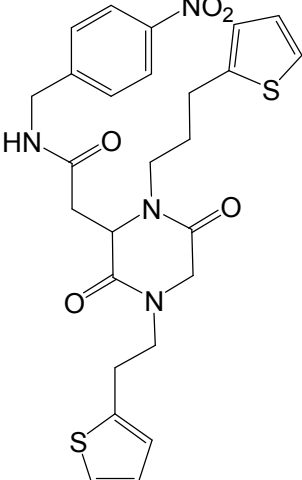
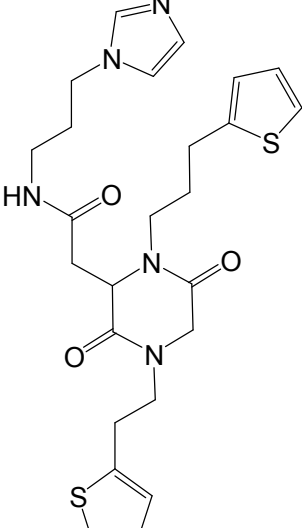
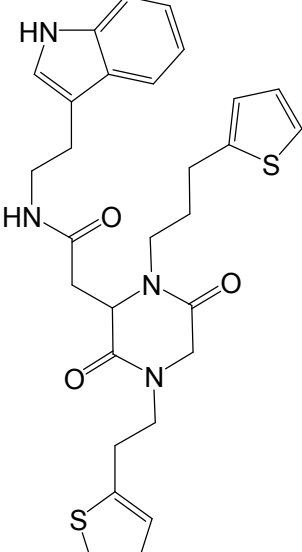
Comp. de ref. Id.15.1		<i>N</i> -(4-Clorofenetil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,346	478 480
Comp. de ref. Id.15.2		<i>N</i> -(2,4-Diclorofenetil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,596	512 514
Comp. de ref. Id.15.3		<i>N</i> -(4-Hidroxifenetil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	2,547	460
Comp. de ref. Id.15.4		2-(4-(2-Metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(4-metoxifenetil)acetamida	B	3,046	474

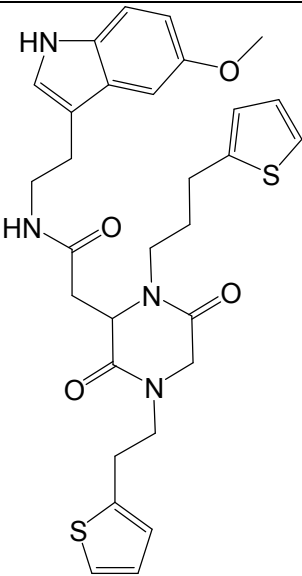
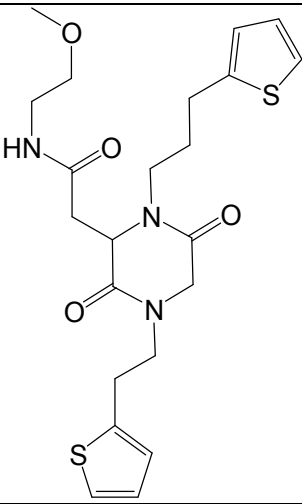
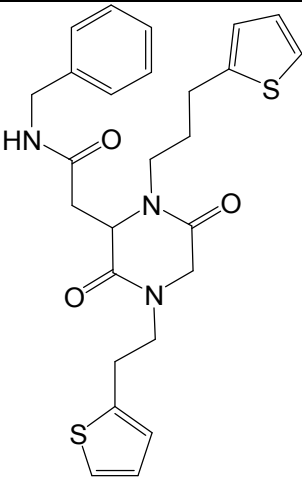
Comp. de ref. Id.15.5		<i>N</i> -(3,4-Dimetoxifenetil)- 2-(4-(2-metoxietil)-3,6- dioxo-1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2- il)acetamida	B	2,850	504
Comp. de ref. Id.15.6		2-(4-(2-Metoxietil)-3,6- dioxo-1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> - (4- sulfamoilfenetil)acetami da	B	2,433	523
Comp. de ref. Id.15.7		2-(4-(2-Metoxietil)-3,6- dioxo-1-(2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> - (4-nitrofenetil)acetamida	B	3,041	489
Comp. de ref. Id.15.8		<i>N</i> -(3-(1 <i>H</i> -imidazol-1- il)propil)-2-(4-(2- metoxietil)-3,6-dioxo-1- (2-(tiofen-2- il)etil)piperazin-2- il)acetamida	B	1,847	448

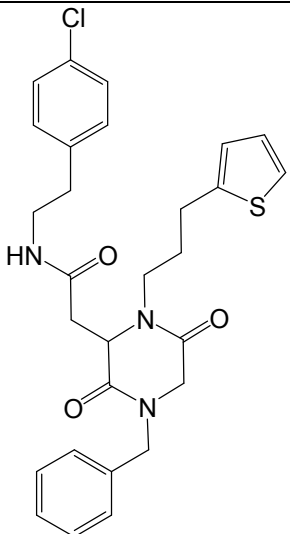
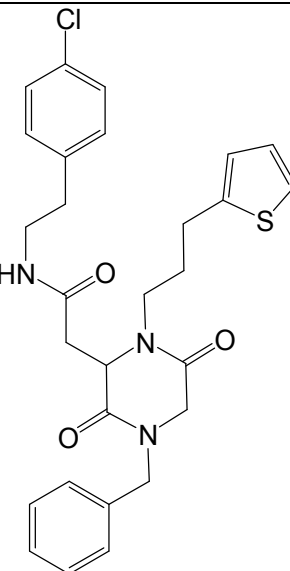
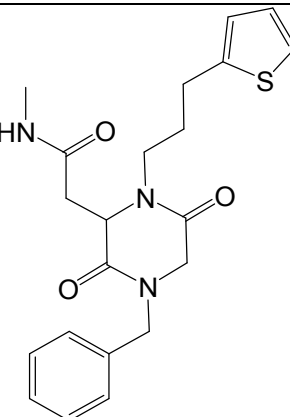
Comp. de ref. Id.15.9		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,033	483
Comp. de ref. Id.15.11		<i>N</i> -(2-(5-Metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	2,962	513
Comp. de ref. Id.15.13		<i>N</i> -(2-Metoxietil)-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	2,275	398
Comp. de ref. Id.15.19		<i>N</i> -Bencil-2-(4-(2-metoxietil)-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	2,919	430

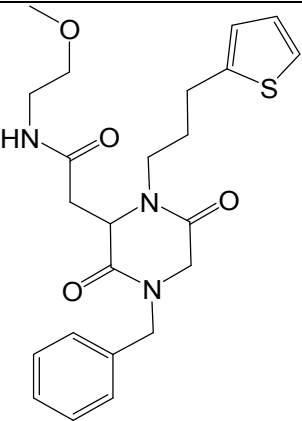
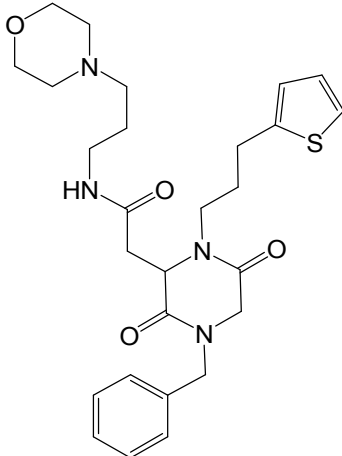
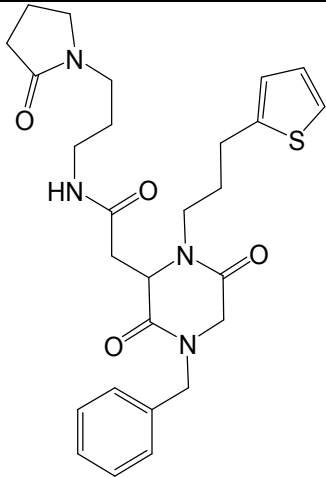
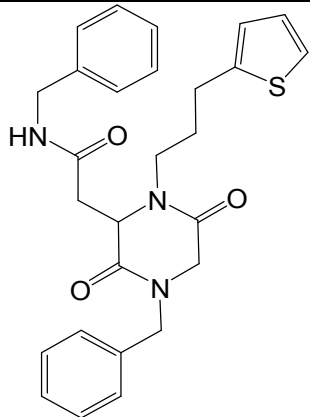
Comp. de ref. Id.16.1		N-(4-Clorofenetil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,861	530 532
Comp. de ref. Id.16.2		N-(2,4-Diclorofenetil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	4,094	564 566
Comp. de ref. Id.16.3		2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenetil)acetamida	B	3,145	512

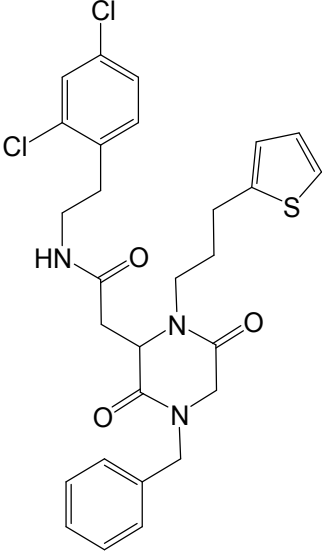
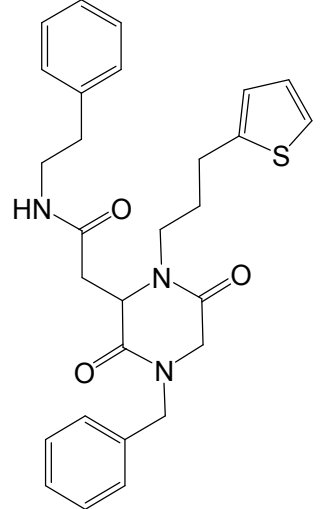
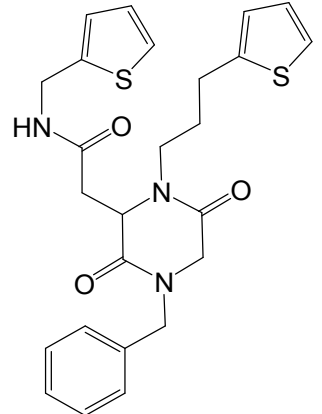
Comp. de ref. Id.16.4		2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenetil)acetamida	B	3,600	526
Comp. de ref. Id.16.5		N-(3,4-Dimetoxifenetil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,409	556
Comp. de ref. Id.16.6		2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamida	B	3,029	575

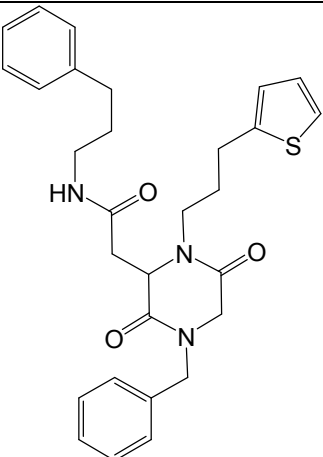
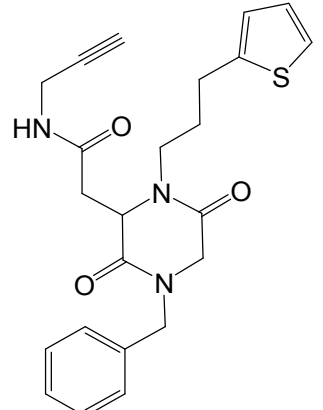
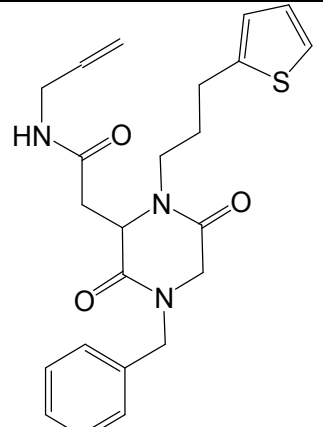
Comp. de ref. Id.16.7		2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamida	B	3,578	541
Comp. de ref. Id.16.8		N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	2,377	500
Comp. de ref. Id.16.9		N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,554	535

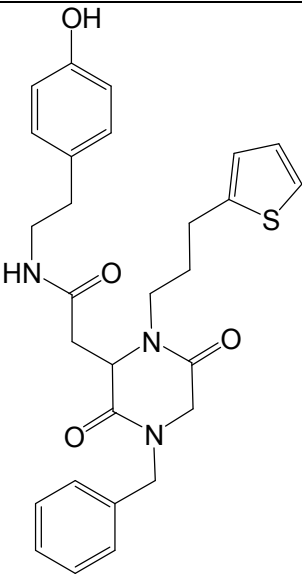
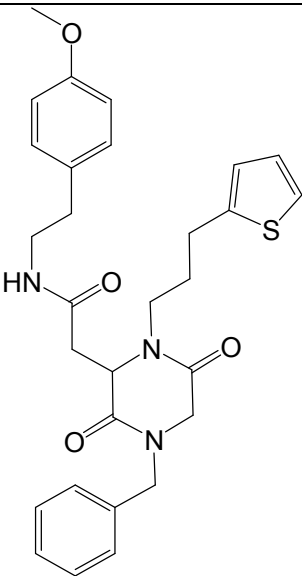
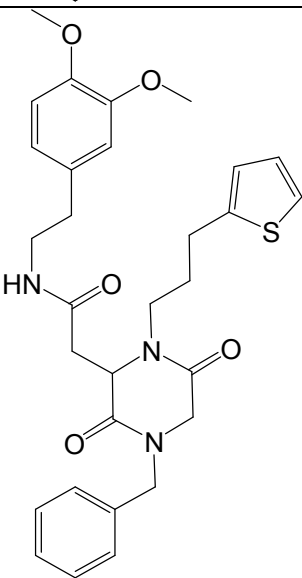
Comp. de ref. Id.16.11		2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)acetamida	B	3,481	565
Comp. de ref. Id.16.13		2-(3,6-Dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)acetamida	B	2,948	450
Comp. de ref. Id.16.19		<i>N</i> -Bencil-2-(3,6-dioxo-1,4-bis(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	B	3,519	482

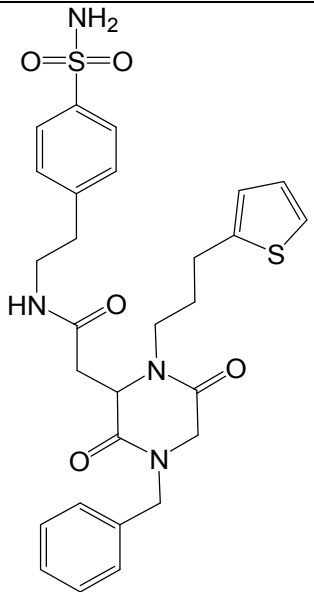
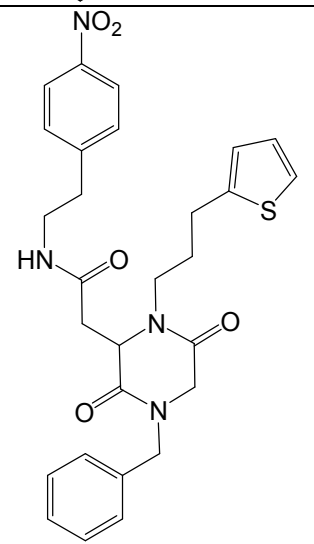
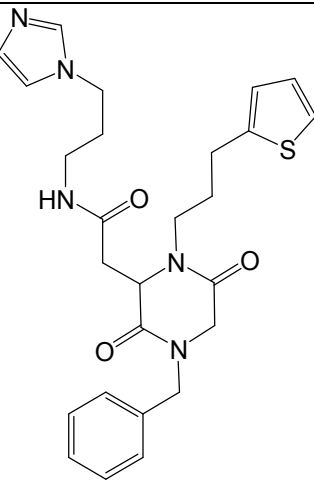
Comp. de ref. Id.17.1		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-clorofenil)acetamida	C	4,354	510 512
Comp. de ref. Id.17.11		3-(2-(3-(2-Aminoetil)-5-metoxi-1H-indol-1-il)-2-oxoetil)-1-bencil-4-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2,5-diona	C	3,984	545
Comp. de ref. Id.17.12		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-metilacetamida	C	3,355	386

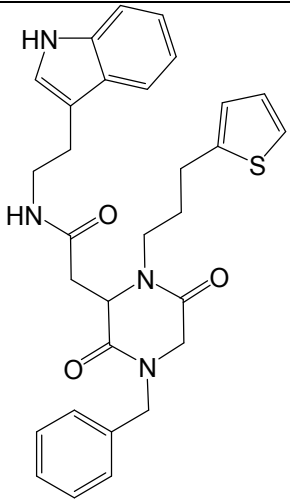
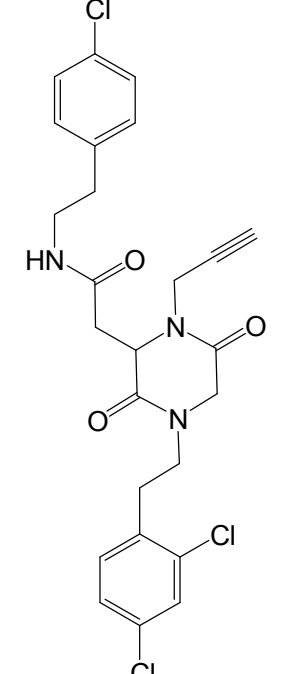
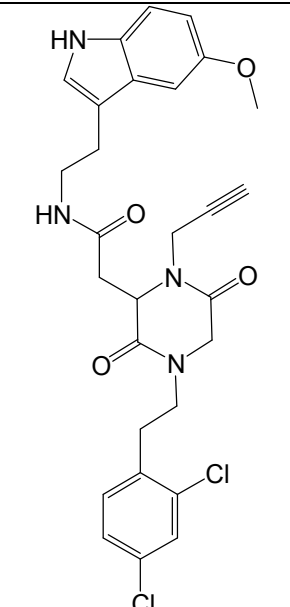
Comp. de ref. Id.17.13		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(2-metoxietil)acetamida	C	3,472	430
Comp. de ref. Id.17.14		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3-morfolinopropil)acetamida	C	2,984	499
Comp. de ref. Id.17.15		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)acetamida	C	3,407	497
Comp. de ref. Id.17.19		N-Bencil-2-(4-bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	4,021	462

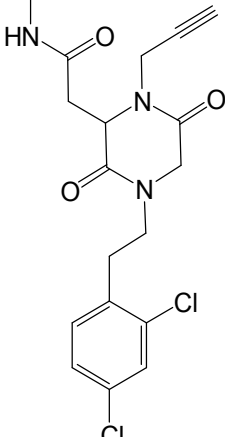
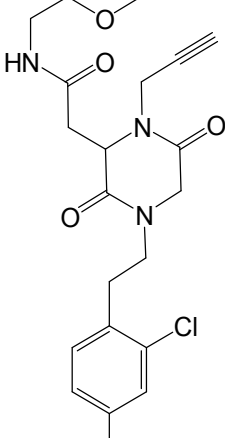
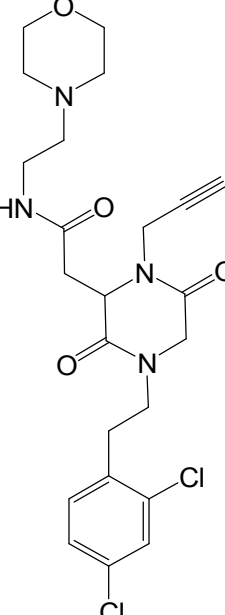
Comp. de ref. Id.17.2		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(2,4-diclorofenetil)acetamida	C	4,596	544 546
Comp. de ref. Id.17.23		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-fenetilacetamida	C	4,131	476
Comp. de ref. Id.17.24		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida	C	3,936	468

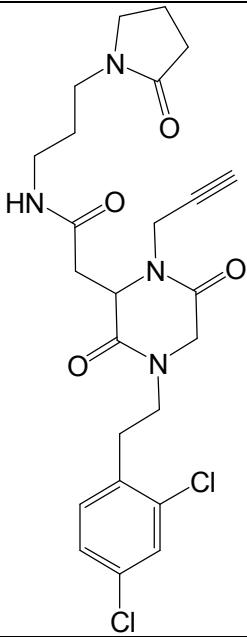
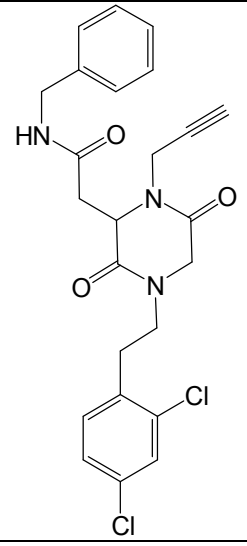
Comp. de ref. Id.17.25		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3-fenilpropil)acetamida	C	4,294	490
Comp. de ref. Id.17.26		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	C	3,568	410
Comp. de ref. Id.17.27		N-Alil-2-(4-bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,651	412

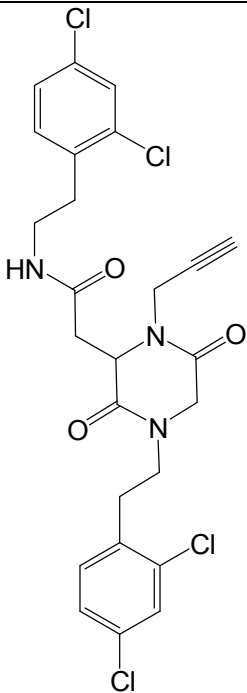
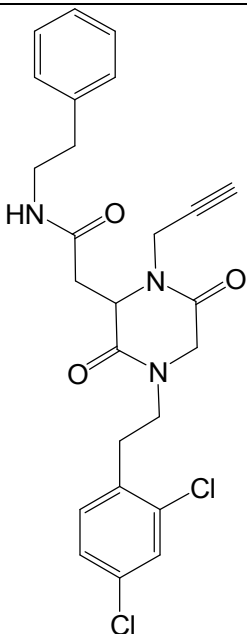
Comp. de ref. Id.17.3		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenetil)acetamida	C	3,656	492
Comp. de ref. Id.17.4		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenetil)acetamida	C	4,091	506
Comp. de ref. Id.17.5		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)acetamida	C	3,917	536

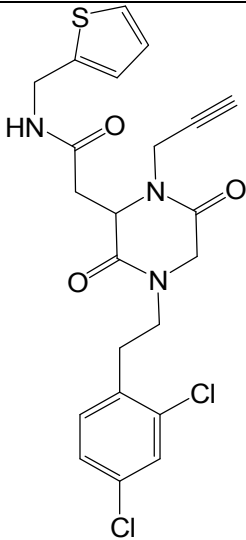
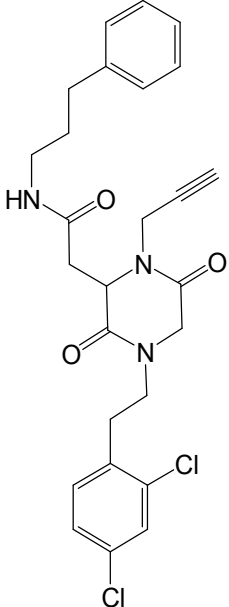
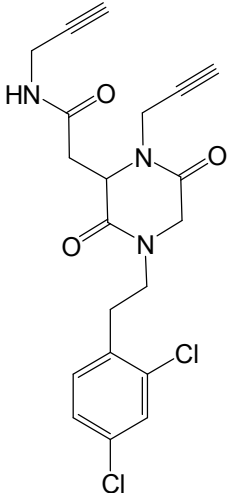
Comp. de ref. Id.17.6		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamida	C	3,548	555
Comp. de ref. Id.17.7		2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamida	C	4,086	521
Comp. de ref. Id.17.8		N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-(4-Bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,000	480

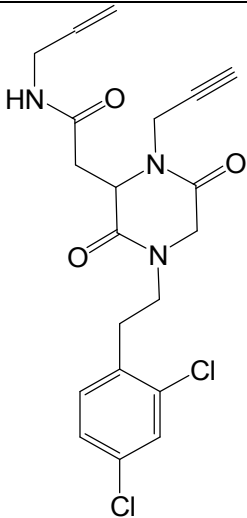
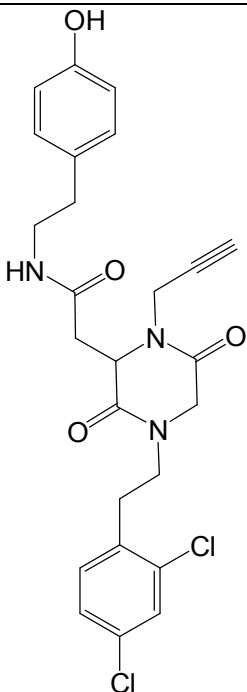
Comp. de ref. Id.17.9		<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-2-(4-bencil-3,6-dioxo-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-2-il)acetamida	C	4,059	515
Comp. de ref. Id.19.1		<i>N</i> -(4-Clorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acetamida	C	4,548	520 522
Comp. de ref. Id.19.11		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)acetamida	C	4,166	555 557

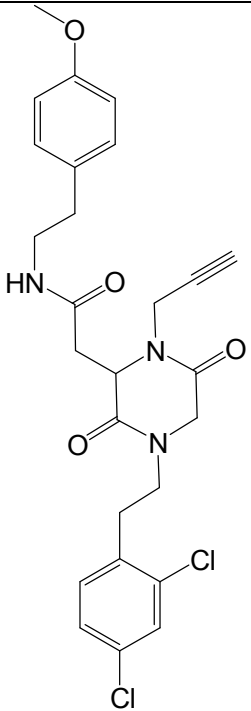
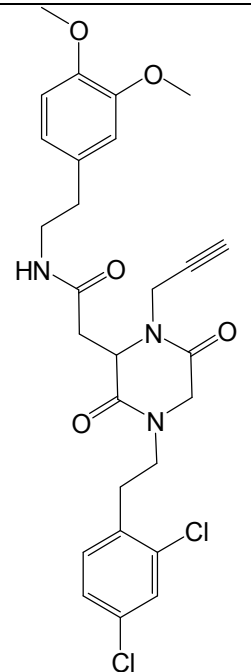
Comp. de ref. Id.19.12		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)- <i>N</i> -metilacetamida	C	3,552	396 398
Comp. de ref. Id.19.13		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)acetamida	C	3,670	440 442
Comp. de ref. Id.19.14		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)- <i>N</i> -(3-morfolinopropil)acetamid a	C	3,081	509 511

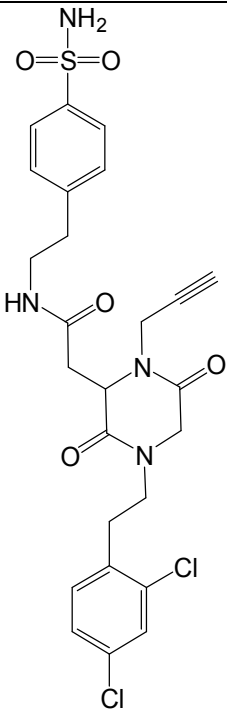
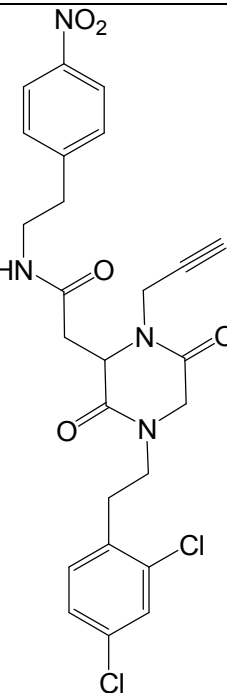
Comp. de ref. Id.19.15		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)acetamida	C	3,579	507 509
Comp. de ref. Id.19.19		N-Bencil-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acetamida	C	4,214	472 474

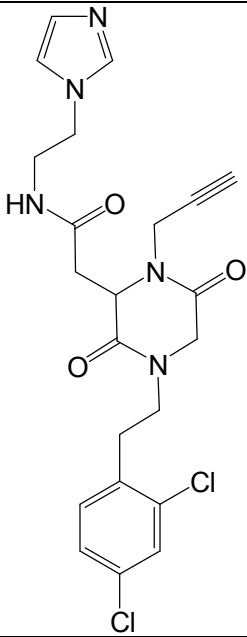
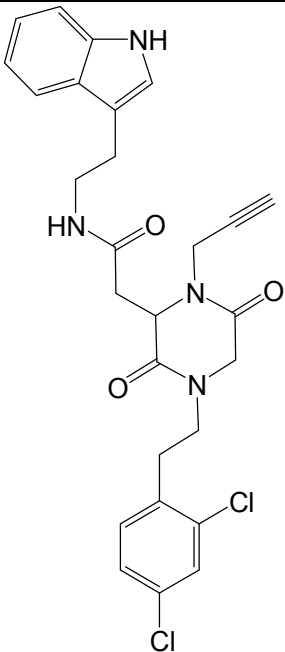
Comp. de ref. Id.19.2		N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acetamida	C	4,798	554 556 558
Comp. de ref. Id.19.23		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-fenetilacetamida	C	4,329	486 488

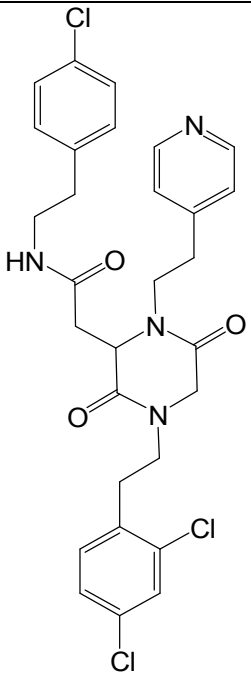
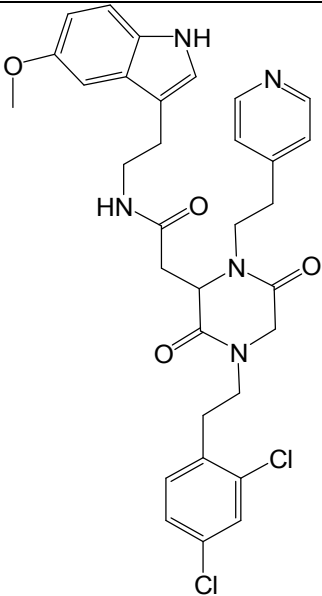
Comp. de ref. Id.19.24		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(thiofen-2-ilmetil)acetamida	C	4,147	478 480
Comp. de ref. Id.19.25		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(3-fenilpropil)acetamida	C	4,493	500 502
Comp. de ref. Id.19.26		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	C	3,779	420 422

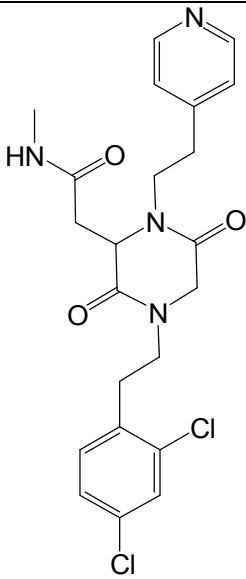
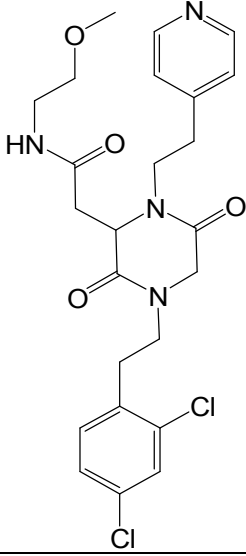
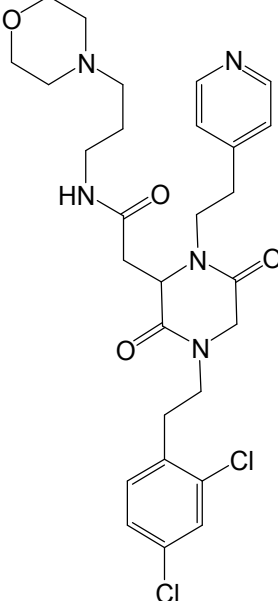
Comp. de ref. Id.19.27		N-Alil-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acetamida	C	3,864	422 424
Comp. de ref. Id.19.3		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenetil)acetamida	C	3,840	502 504

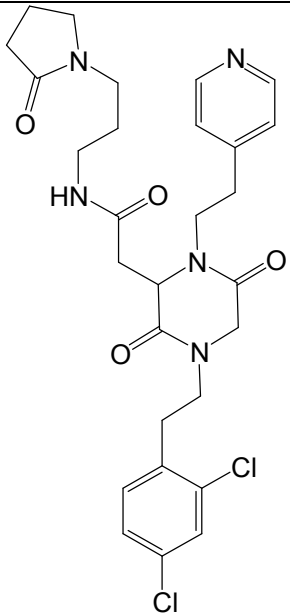
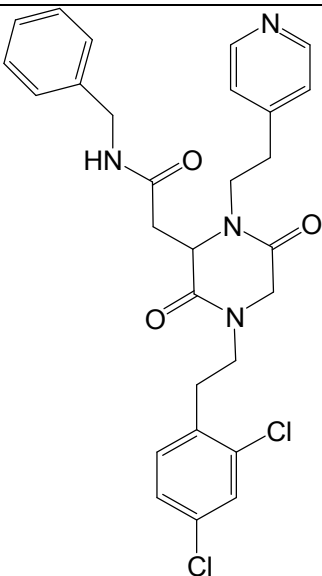
Comp. de ref. Id.19.4		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(4-metoxifenetil)acetamida	C	4,289	516 518
Comp. de ref. Id.19.5		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenetil)acetamid a	C	4,109	546 548

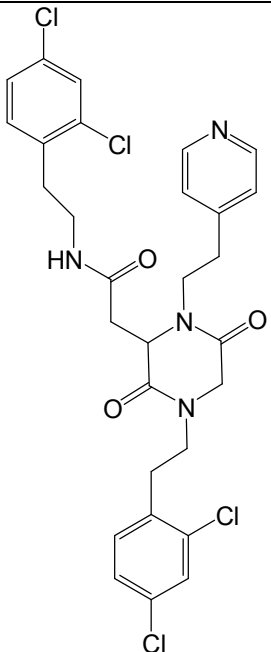
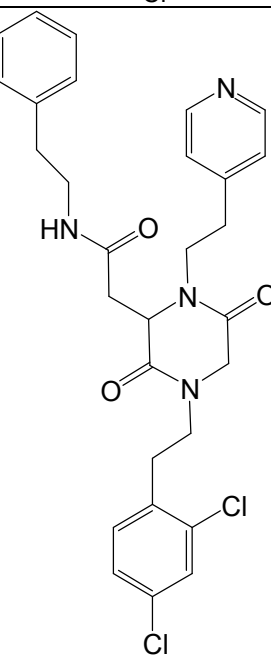
Comp. de ref. Id.19.6		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoiifenetil)acetamida	C	3,717	565 567
Comp. de ref. Id.19.7		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamida	C	4,275	531 533

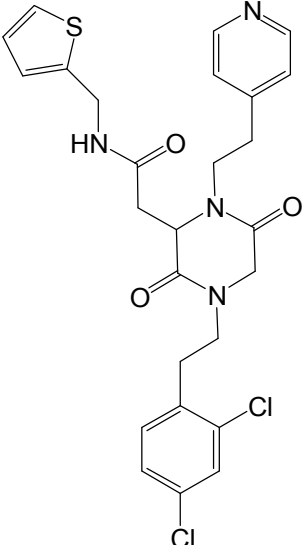
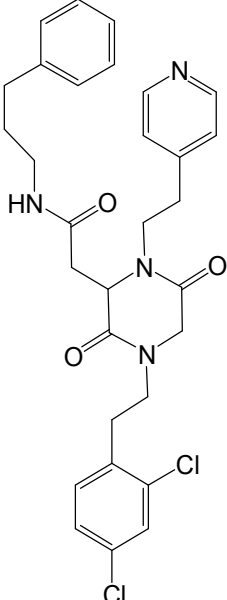
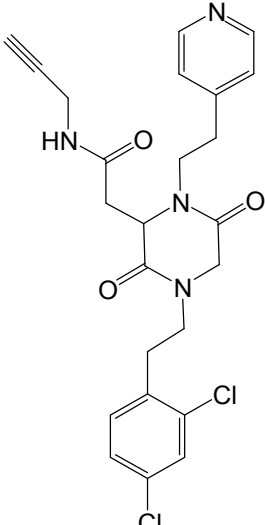
Comp. de ref. Id.19.8		N-(3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)propil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acetamida	C	3,099	490 492
Comp. de ref. Id.19.9		N-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(prop-2-in-1-il)piperazin-2-il)acetamida	C	4,245	525 527

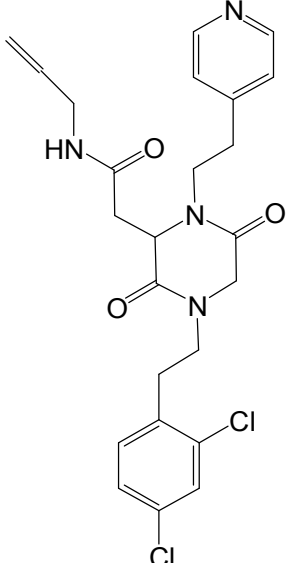
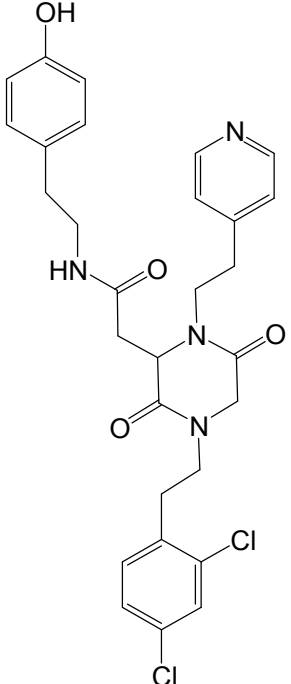
Id.22.1		N-(4-Clorofenetil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,822	573 575
Comp. de ref. Id.22.11		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-<i>N</i>-(2-(5-metoxi-1<i>H</i>-indol-3-il)etil)acetamida	C	3,511	608 610

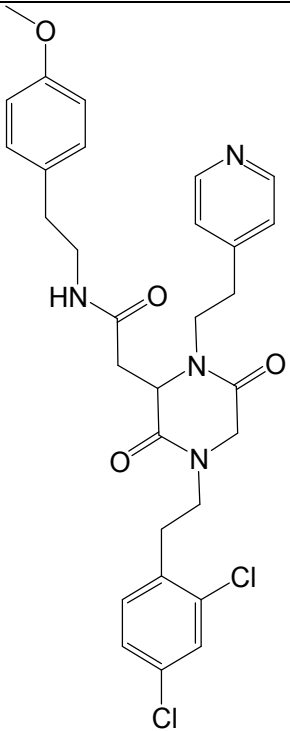
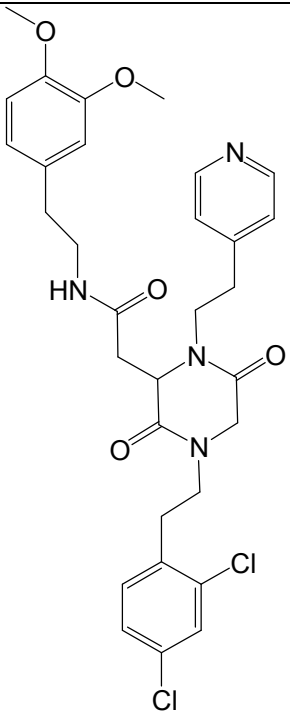
Comp. de ref. Id.22.12		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)- 3,6-dioxo-1-(piridin-4- ilmetil)piperazin-2-il)-N- metilacetamida	C	3,015	449 451
Comp. de ref. Id.22.13		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)- 3,6-dioxo-1-(piridin-4- ilmetil)piperazin-2-il)-N- (2-metoxietil)acetamida	C	3,103	493 495
Comp. de ref. Id.22.14		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)- 3,6-dioxo-1-(piridin-4- ilmetil)piperazin-2-il)-N- (3- morfolinopropil)acetamid a	C	2,680	562 564

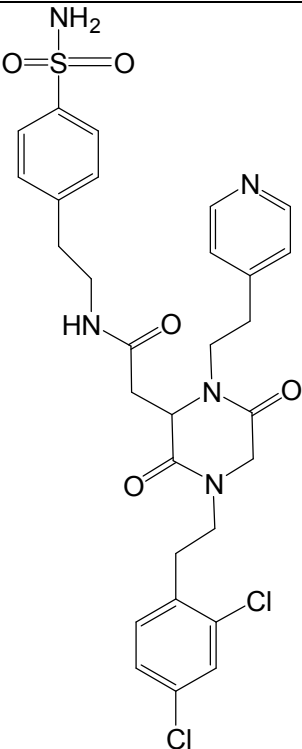
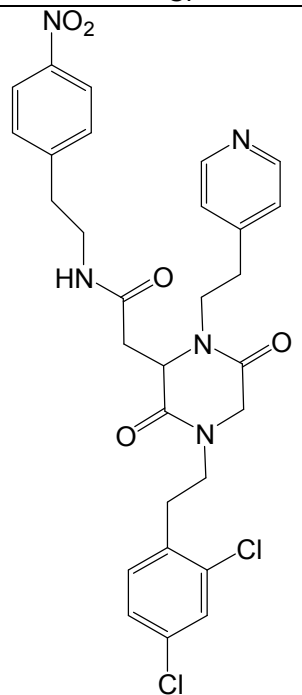
Comp. de ref. Id.22.15		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)acetamida	C	3,098	560 562
Comp. de ref. Id.22.19		N-Bencil-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,524	525 527

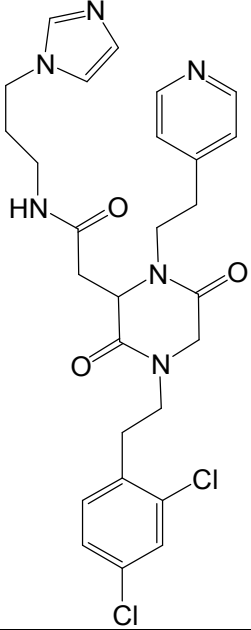
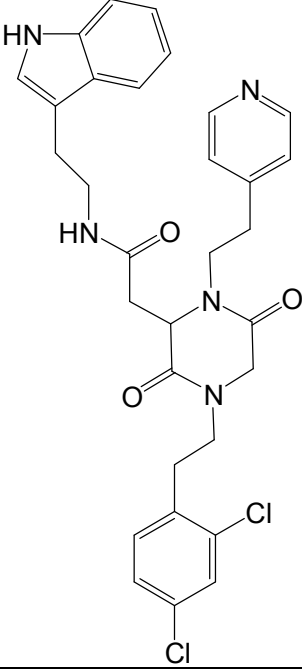
Comp. de ref. Id.22.2		N-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetamida	C	4,012	607 609
Comp. de ref. Id.22.23		2-(4-(2,4-Diclorofenil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-fenetilacetamida	C	3,545	539 542

Comp. de ref. Id.22.24		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida	C	3,441	531 533
Comp. de ref. Id.22.25		2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-(3-fenilpropil)acetamida	C	3,732	553 555
Comp. de ref. Id.22.26		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida	C	3,143	473 475

Comp. de ref. Id.22.27		N-Alil-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,227	475 477
Comp. de ref. Id.22.3		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-(4-hidroxifenetil)acetamida	C	3,273	555 557

Comp. de ref. Id.22.4		2-(4-(2,4-Diclorofenil)- 3,6-dioxo-1-(piridin-4- ilmetil)piperazin-2-il)-N- (4- metoxifenetil)acetamida	C	3,603	569 571
Comp. de ref. Id.22.5		2-(4-(2,4-Diclorofenil)- 3,6-dioxo-1-(piridin-4- ilmetil)piperazin-2-il)-N- (3,4- dimetoxifenetil)acetamid a	C	3,466	599 601

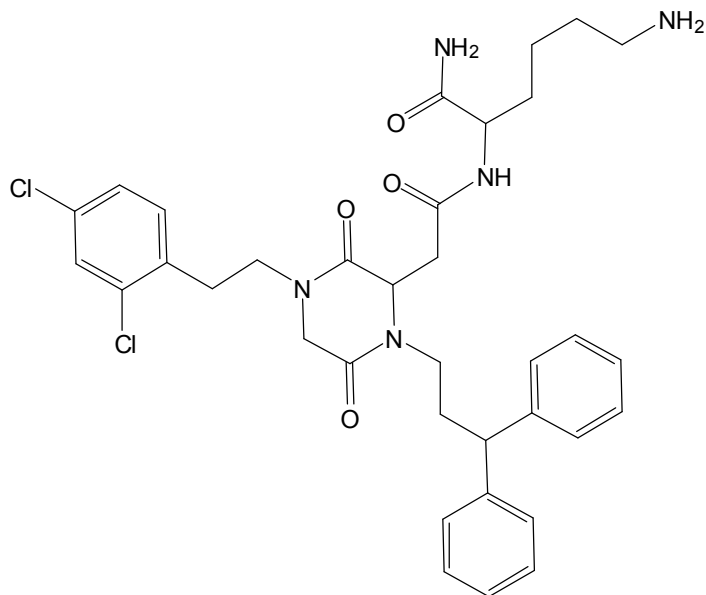
Comp. de ref. Id.22.6		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamida	C	3,173	618 620
Comp. de ref. Id.22.7		2-(4-(2,4-Diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-(4-nitrofenetil)acetamida	C	3,607	584 586

Comp. de ref. Id.22.8		N-(3-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-il)propil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetamida	C	2,668	543 545
Comp. de ref. Id.22.9		N-(2-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)etil)-2-(4-(2,4-diclorofenetil)-3,6-dioxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetamida	C	3,569	578 580

Compuestos de formula Ie

5 **Comp. de ref. Ie.1** **6-Amino-2-(2-(4-(2,4-diclorofenetil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)hexanamida**

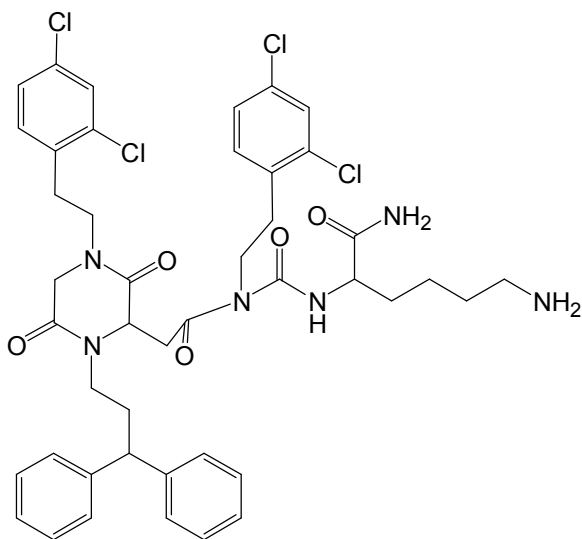
La resina Rink amida-Fmoc (**II**, 500 mg, 0,305 mmol) se desprotegió con 5 ml de piperidina al 20% en DMF



agitando en un reactor de microondas durante 2 min a 60 °C. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). A continuación, el aminoácido Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (**XI**, 286 mg, 2 eq.) se unió a la resina utilizando HOBT (82 mg, 2 eq.) y DIC (96 µL, 2 eq.) en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). Una vez eliminado el grupo Fmoc con 5 ml de piperidina al 20% en DMF durante 20 min, la resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). Posteriormente la resina fue tratada con una solución del ácido **X** (181 mg, 1,1 eq.), HATU (348 mg, 3 eq.), HOBT (123 mg, 3 eq.) y DIPEA (0,313 ml, 6 eq.) en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La resina se secó y se lavó con DMF (3 x 3 ml), alcohol isopropílico (3 x 3 ml) y DCM (3 x 3 ml) y posteriormente se trató con una mezcla de 80:20:2,5:2,5 TFA / DCM / agua / triisopropilsilano (5 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de fase normal utilizando un gradiente de una mezcla de diclorometano-metanol-amoniaco para obtener 15 mg del compuesto deseado (**le.1**, 8% rdto., 100% pureza). MS (M + H)⁺ calculada para C₃₅H₄₁Cl₂N₅O₄, 666,26; experimental, 666,40.

Compuestos de formula If

Compuesto de referencia If.1.2 6-Amino-2-(2-(N(2,4-diclorofenil)-2-(4-(2,4-diclorofenil)-1-(3,3-difenilpropil)-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetamido)acetamido)hexanamida



La resina Rink amida-Fmoc (**II**, 800 mg, 0,42 mmol) se desprotegió con 8 ml de piperidina al 20% en DMF agitando en un reactor de microondas durante 2 min a 60 °C. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico

(3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). A continuación, el aminoácido Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (**XII**, 497 mg, 2 eq.) se unió a la resina utilizando HOBt (143 mg, 2 eq.) y DIC (165 μ L, 2 eq.) en 8 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). Una vez eliminado el grupo Fmoc con 8 ml de piperidina al 20% en DMF durante 20 min, la resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). La resina fue tratada con una solución de ácido bromoacético (**III**, 295 mg, 4 eq.) y DIC (0,33 ml, 4 eq.) en DMF : DCM 1:2 (8 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml). Una solución de 2,4-diclorofenilamina (**IVd**, 0,32 ml, 4 eq.) y trietilamina (0,295 ml, 4 eq.) en 12 ml de DMF fue añadida a la resina y la suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El sobrenadante se eliminó y la reacción se repitió en las mismas condiciones. La resina se filtró y se lavó con DMF (3 x 15 ml), alcohol isopropílico (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml) para obtener la resina **XIV**, la cual se trató con una solución del ácido **X** (274 mg, 2 eq.), HATU (116 mg, 1,6 eq.), HOBt y DIPEA (0,295 ml, 3,2 eq.) en 8 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La resina se secó y se lavó con DMF (3 x 3 ml), alcohol isopropílico (3 x 3 ml) y DCM (3 x 3 ml) y posteriormente se trató con una mezcla de 80:20:2,5:2,5 TFA / DCM / agua / triisopropilsilano (5 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. La resina se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por RP-HPLC semipreparativa utilizando un gradiente de una mezcla de acetonitrilo-agua para obtener 128 mg del compuesto deseado (**If.1.2**, 34% rdto., 99% pureza). HRMS ($M + H$)⁺ calculada para C₄₅H₅₀Cl₄N₆O₅, 895,2675; experimental, 895,2648.

20 Ejemplos farmacológicos

Ensayo in vitro de inhibición de la formación del apoptosoma

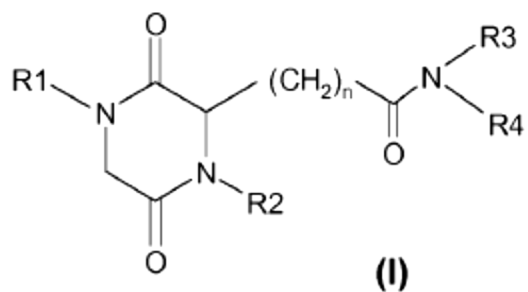
Se incubó Apaf-1 recombinante producido en células de insecto (rApaf-1) en presencia (a una concentración 10 μ M) o ausencia (como control) de los compuestos a evaluar en el tampón de ensayo (20 mM Hepes-KOH pH 7,5, 10 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,1 mM PMSF) durante 15 minutos a 30 °C. La concentración final de rApaf-1 fue de 40 nM. A continuación se añadieron dATP/Mg (Sigma) y citocromo c purificado de caballo (Sigma) alcanzando concentraciones finales de 100 μ M y 0,1 μ M, respectivamente. Se incubó durante 60 minutos a 30 °C y a continuación se añadió procaspasa-9 recombinante producida en E. coli (rprocaspasa-9, concentración final 0,1 μ M) y se incubó durante 10 minutos a 30 °C antes de añadir el sustrato fluorogénico de caspasa-9 Ac-LEDH-afc (concentración final 50 μ M). El volumen total de ensayo fueron 200 μ L. La actividad caspasa se monitorizó de forma continua mediante la liberación de afc a 37 °C en una Wallac 1420 Workstation (λ_{exc} = 390 nm; λ_{em} = 510 nm).

35 En la tabla siguiente se indican los valores de actividad de algunos compuestos descritos en los ejemplos expresados como porcentaje de inhibición de Apaf-1.

Ejemplo	% Inhibición Apaf-1
Ia.6.2	29
Ib.1.2	72
Ib.2.2	28
Ib.3.2	48
Ic.3.2	29
Ic.5.2	23
Id.5.2	40
If.1.2	80

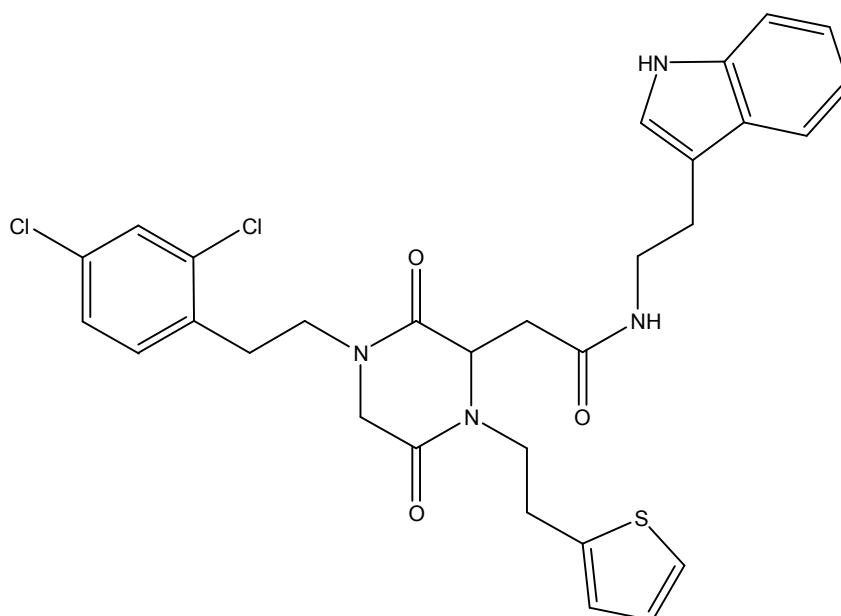
REIVINDICACIONES

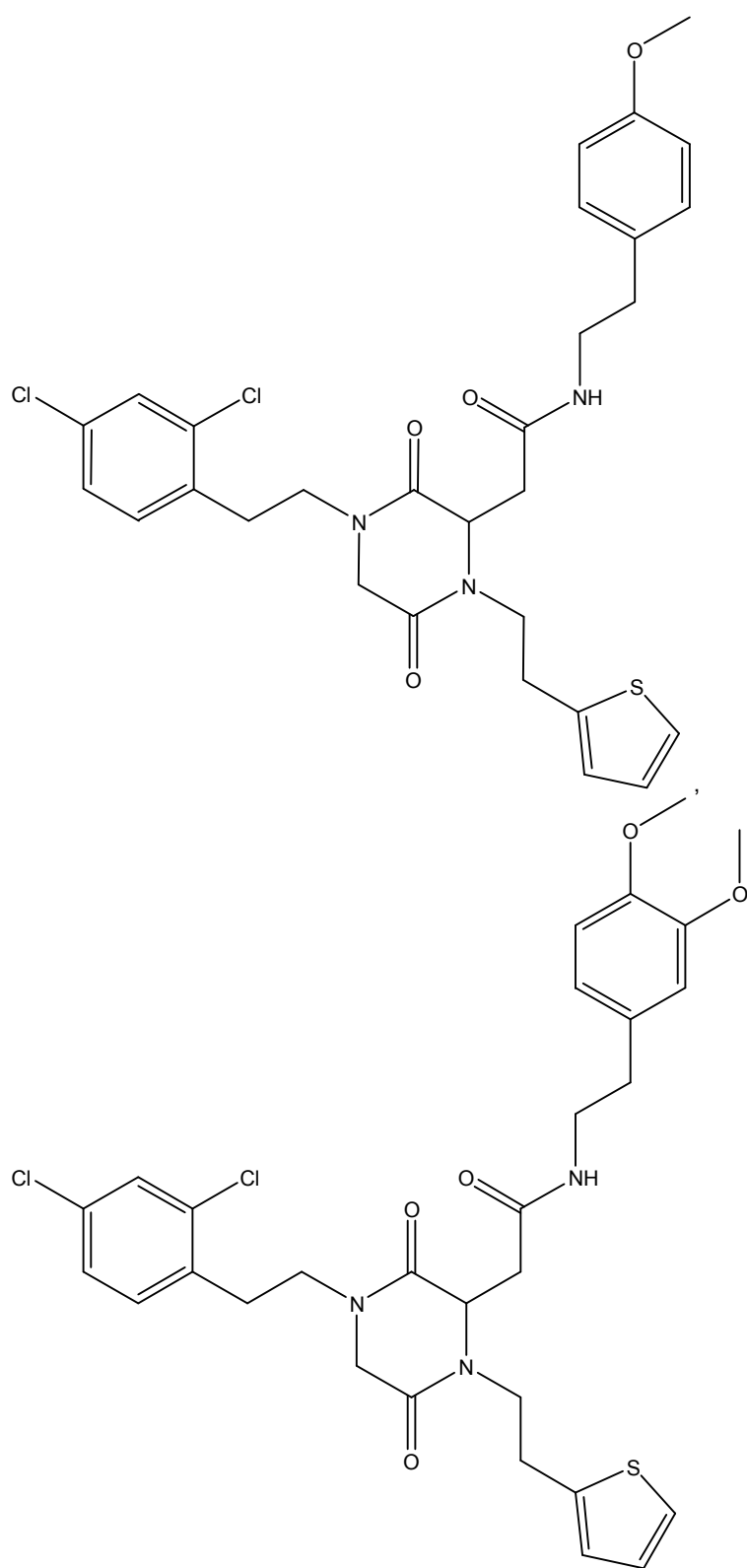
1. Compuesto de fórmula (I)

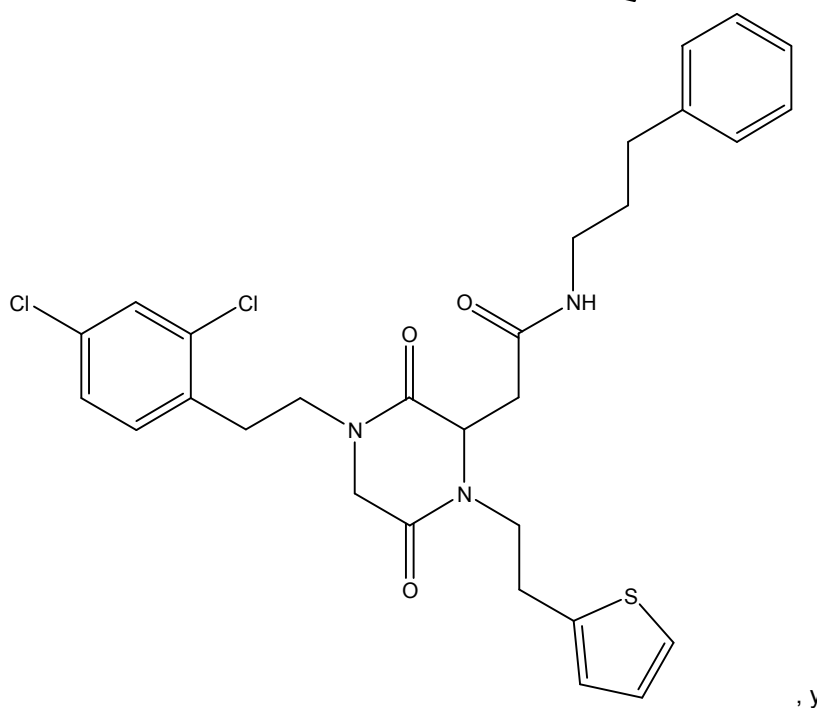
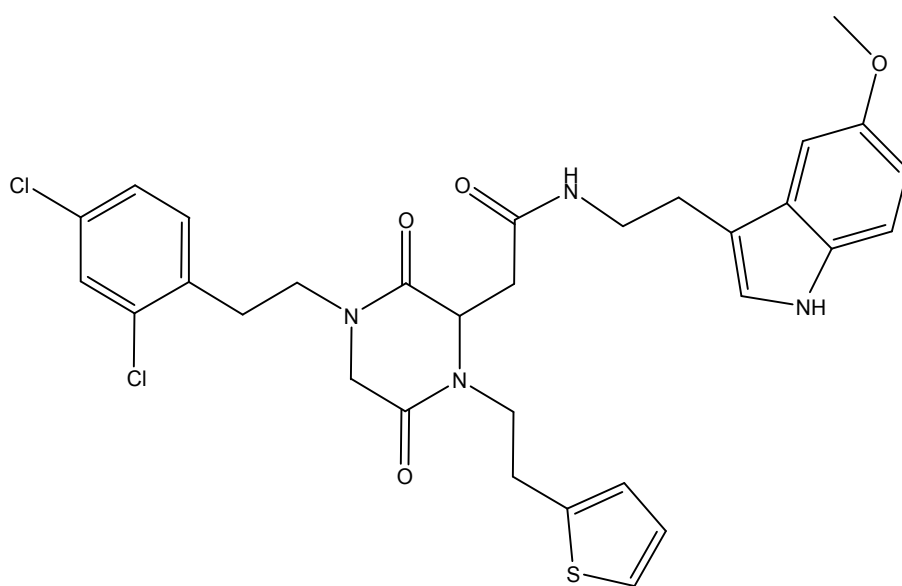


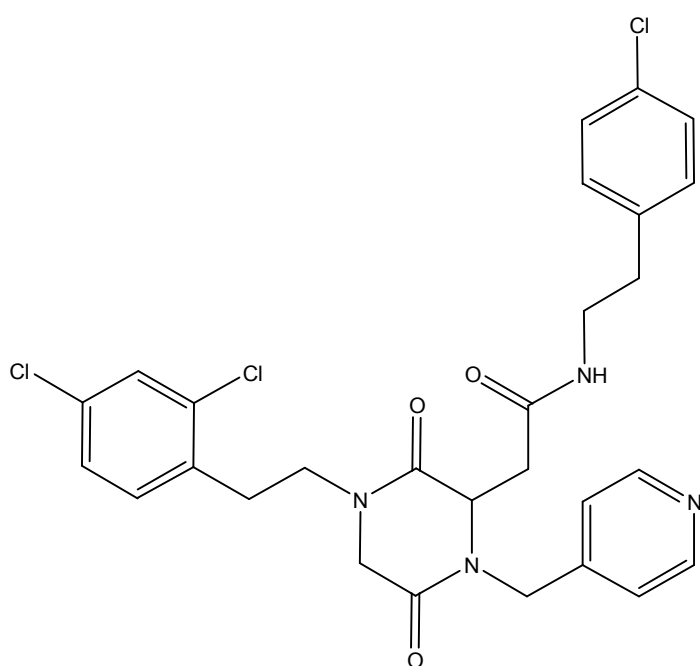
5

que se selecciona del grupo que consiste en:

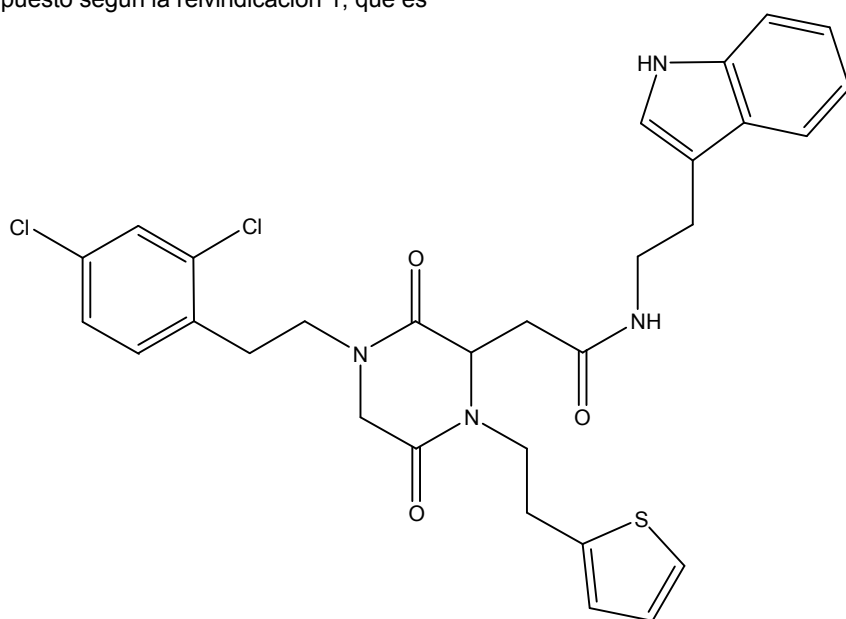




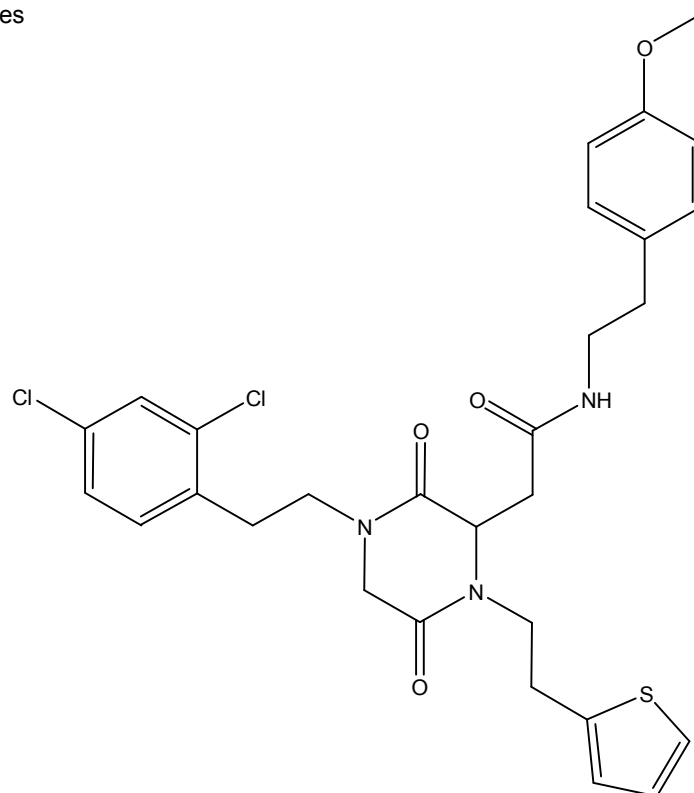




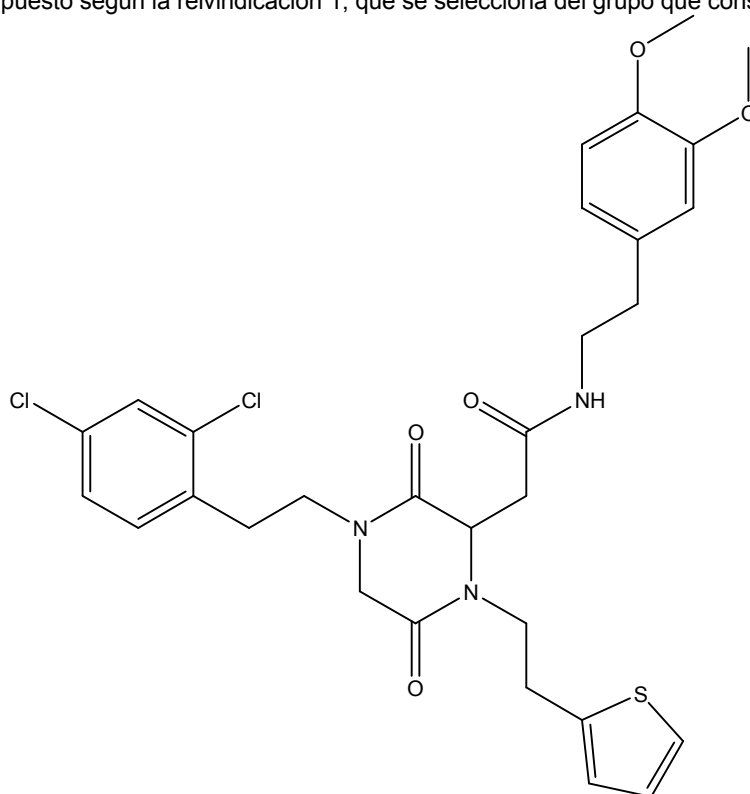
2.- Compuesto según la reivindicación 1, que es

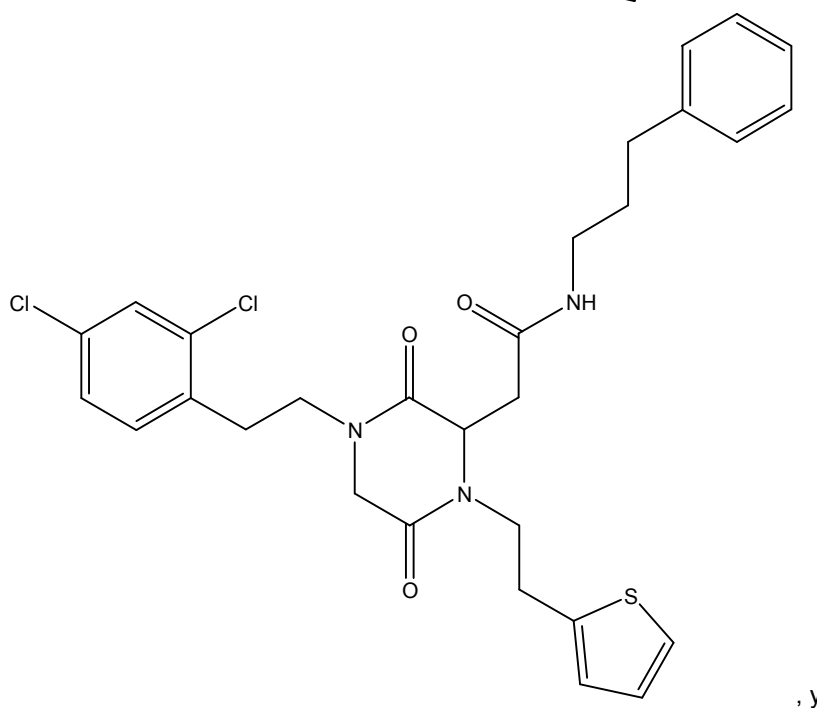
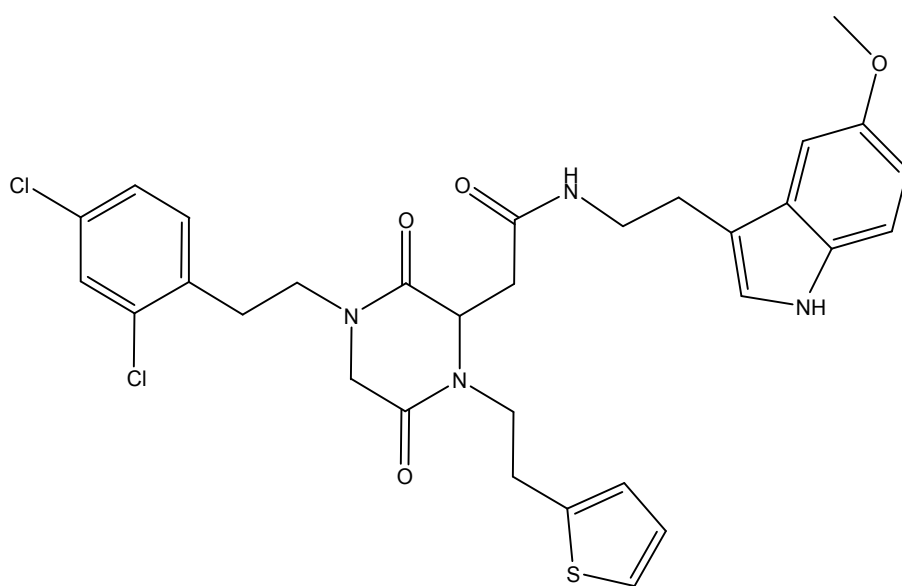


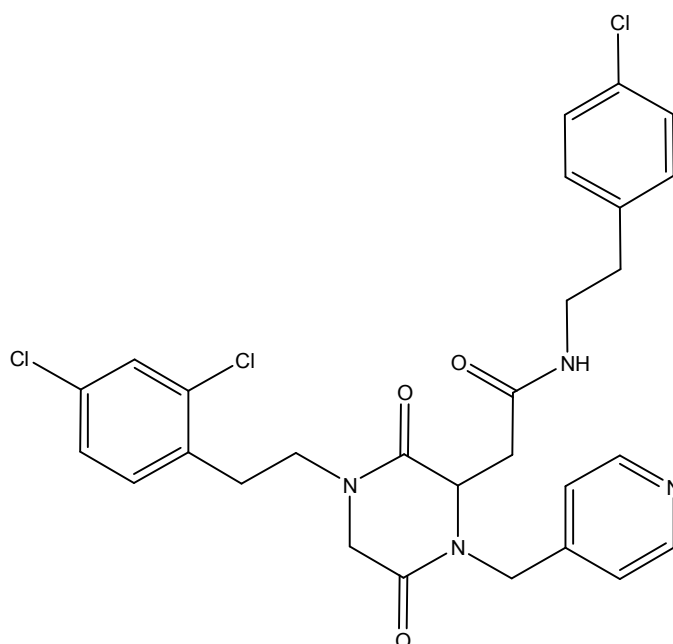
3.- Compuesto según la reivindicación 1, que es



4.- Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:







5.- Compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como principio activo farmacéutico

6.- Compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una condición patológica asociada a un incremento de la apoptosis seleccionada entre prevención de citotoxicidad, donde la citotoxicidad esta mediada por agentes químicos, radiación, trauma acústico, quemados, o infección con el virus de la hepatitis; patologías debido a condiciones de hipoxia, seleccionadas de infarto cardíaco y enfarto cerebral; patologías oculares; enfermedades neurodegenerativas; diabetes; osteoartritis; artritis; inflamación o inmunodeficiencias.

7.- Compuesto para uso según la reivindicación 6, donde la patología ocular se selecciona de lesiones ocasionadas por cirugía ocular, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa o glaucoma; donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de Alzheimer, Huntington, Parkinson o esclerosis múltiple amiotrófica; donde el diabetes se selecciona de preservación de islotes de Langerhans o nefrotoxicidad asociada a diabetes; o donde la inmunodeficiencia es deplección de linfocitos T CD4⁺ asociada al SIDA.