



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 304 354**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00968161 .0**

(86) Fecha de presentación : **18.10.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1237887**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **11.09.2002**

(54)

Título: **9-(piperazinilalquil)carbazoles en calidad de moduladores de Bax.**

(30)

Prioridad: **18.10.1999 EP 99810944**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

(73)

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

(72)

Inventor/es: **Halazy, Serge;**
Church, Dennis;
Antonsson, Bruno;
Bombrun, Agnès;
Gerber, Patrick y
Martinou, Jean-Claude

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 304 354 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

9-(piperazinilalquil)carbazoles en calidad de moduladores de Bax.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de piperazina de carbazol, particularmente para ser usados como compuestos farmacéuticamente activos, así como formulaciones farmacéuticas que contienen estos derivados de piperazina de carbazoles útiles para el tratamiento de trastornos asociados con apoptosis, incluidos trastornos neurodegenerativos, enfermedades asociadas con tractos de poli-glutamina, epilepsia, isquemia, infertilidad, trastornos cardiovasculares, hipoxia renal, hepatitis y SIDA. Estos derivados de piperazina de carbazol muestran una actividad moduladora y lo más apreciablemente inhibidora del agonista de la muerte celular Bax y las trayectorias de activación que conducen a Bax y permite por lo tanto bloquear la liberación de citocromo c. La presente invención se relaciona adicionalmente con nuevos derivados de piperazina de carbazol así como a métodos para su preparación.

Antecedentes de la invención

La apoptosis indica las contorsiones complejas de la membrana y los orgánulos de una célula cuando está experimenta el procedimiento de la muerte celular programada. Durante dicho procedimiento, la célula activa un programa de suicidio intrínseco y se destruye sistemáticamente a sí misma de una manera controlada o mediante un procedimiento auto-regulado. Se puede observar la siguiente serie de acontecimientos:

• La superficie celular comienza a formar burbujas y expresa señales pro-fagocíticas. La célula apoptótica completa se fragmenta seguidamente en vesículas unidas a la membrana que son desechadas rápida y limpiamente mediante fagocitosis, de forma que hay un deterioro mínimo para el tejido circundante.

• La célula seguidamente se separa de sus proximidades.

• El núcleo sigue también un modelo característico de cambios morfológicos a medida que comete el suicidio genético. La cromatina se condensa y es específicamente escindida en fragmentos de ADN.

La muerte celular neuronal desempeña una función importante para asegurar que el sistema nervioso se desarrolla normalmente. Parece que la muerte de las neuronas en desarrollo depende del tamaño de la diana que inervan. Las células con modelos sinápticos menores son más propensas a morir que las que han formado sinapsis múltiple. Esto puede reflejar un procedimiento, que equilibra el número relativo de neuronas pre- a post-sinápticas en el sistema nervioso en desarrollo. Aunque la muerte celular neuronal se supone que es apoptótica, recientemente se ha mostrado de forma conclusiva que las neuronas en el cerebro de roedores en desarrollo experimentan apoptosis cuando son clasificadas por morfología y fragmentación de ADN.

La muerte neuronal se produce a través de procedimientos apoptóticos o necróticos a continuación de una lesión traumática de los nervios o durante enfermedades neurodegenerativas. Múltiples componentes están surgiendo como factores clave que tienen una función en la conducción de la muerte celular programada neuronal. Entre los componentes que conducen a la apoptosis neuronal están los miembros de proteínas pertenecientes a la familia Bcl-2 (véase Jacobson, M. D. 1997. *Current Biology* 7:R 277-R281; Kroemer, G. C. 1997. *Nature Medicine*: 614-620; Reed, J. C. 1997. *Nature* 387:773-776).

La Bcl-2 es una proteína de 26 kDa que se ubica en el retículo endoplásmico mitocondrial y en las membranas perinucleares. Es conocido por un experto en la técnica que la familia de Bcl-2 completa comprende moléculas tanto anti-apoptóticas (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, A1, NR-13, BHRF1, LMW5-HL, ORF16, KS-Bcl-2, E1B-19K, CED-9) como pro-apoptóticas (Bax, Bak, Bok, Bik, Blk, Hrk, BNIP3, BimL, Bad, Bid, EGL-1) (véase Kelekar, A., and C. B. Thompson 1998. *Trends in Cell Biology* 8:324-330). Dichas proteínas pueden formar homo- y hetero-dímeros que incluyen secuencias de aminoácidos conocidas como dominio de homología de Bcl-2 (BH). Hasta ahora han sido identificados 4 de dichos dominios (BH1 a 4), y al BH3 le ha sido atribuida una función particularmente relevante en relación con la cascada favorecedora de la muerte. Dicho dominio BH3 de los miembros pro-apoptóticos parece que es necesario para la interacción entre moléculas anti- y pro-apoptóticas. El sitio principal de acción de algunos miembros de la familia Bcl-2 parece que las mitocondrias. Las mitocondrias se ha mostrado que desempeñan una función principal en muchos tipos de apoptosis. En particular, el orgánulo se ha mostrado que libera factor inductor de apoptosis y citocromo c una hemoproteína que está unida a la superficie externa de la membrana mitocondrial interna. Dicho citocromo c se ha mostrado que provoca la activación de caspasa 9 a través de la formación de un complejo Apaf-1/caspasa 9. Los miembros de la familia Bcl-2 desempeñan una función clave en la regulación de la liberación de citocromo C. Aunque el Bcl-2 y el Bcl-xL se ha mostrado que suprimen la liberación de citocromo c el Bax se ha encontrado que estimula este acontecimiento tanto in vitro, usando mitocondrias aisladas, como en células intactas a continuación de una expresión heteróloga (Martinou *et al.*; *The Journal of Cell Biology*, 128, 1995, 201-208). Los mecanismos mediante los que estas proteínas desempeñan su función son actualmente desconocidos. La estructura tridimensional de Bcl-XL y Bid puso de manifiesto analogías estructurales entre estas proteínas y los dominios de formación de canales de las toxinas bacterianas colisinas y toxinas de difteria. De forma congruente con esta analogía

estructural, algunos miembros de esta familia que incluyen Bax se encuentra que son capaces también de formar canales de iones en membranas de lípidos sintéticos. La actividad de formación de canales de estas proteínas no ha sido demostrada todavía *in vivo*.

Estudios realizados con ratones deficientes en Bax condujeron a la conclusión de que el Bax desempeña una función relevante en las trayectorias de la apoptosis, particularmente en la apoptosis neuronal. El Bax es considerado esencial para la apoptosis inducida por privación del NGF (factor de crecimiento neuronal) en neuronas simpáticas neonatales o para la apoptosis inducida en células de gránulos cerebelares mediante la privación de potasio del medio de cultivo. Además de ello, se encontró que en los ratones deficientes en Bax (modificación genética), las moto-neuronas neonatales del núcleo facial pueden sobrevivir a continuación de una axotomía (Véase Deckwerth, T.L., Elliott J.L., Knudson C.M. *et al.* 1996. *Neuron* 17, 401-41). Por tanto, la inhibición de la actividad de Bax que conduce a la prevención de la liberación de citocromo c de las mitocondrias durante la apoptosis es considerada útil para proteger las neuronas y también otros tipos de células de diversos estímulos de muerte celular.

En el documento WO 97/01635 (Neurex Corp.) la inhibición de la apoptosis en un esfuerzo por favorecer la supervivencia celular se sugiere que es conseguida introduciendo en la célula un gen quimérico que contiene un polinucleótido que codifica Bx- ω -polipéptido que está funcionalmente unido a un promotor eficaz para provocar la transcripción del polinucleótido en la célula. Se informa que la expresión del Bx- ω -polipéptido es eficaz para inhibir la apoptosis en la célula.

El documento WO 96/06863 reivindica agentes para inducir apoptosis, particularmente para la terapia del cáncer. Estos agentes interactúan con moléculas de tipo opioide unidas a membranas extracelulares de la superficie celular o sus receptores. Estos agentes pueden estar acoplados a péptidos que ayudan en el transporte de los agentes a través de la membrana celular para favor la internalización y la acumulación en el núcleo de la célula si este es el sitio en el que el agente produce la apoptosis.

Perez *et al.* in *Nat. Genet.* 1999, 21(2), 200-203 han indicado que la apoptosis desempeña una función fundamental en la atresia folicular y sugieren interrumpir selectivamente la función de Bax con el fin de prolongar el período de vida de los ovarios.

La inhibición de Bax podría representar de hecho una terapia interesante para todas las enfermedades asociadas con la apoptosis, incluidas las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades asociadas con los tractos de poliglutamina que incluye la enfermedad de Huntington, ataxias, espino-cerebelares y atrofia dentatorubral-palidolusiana; esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa y esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia (apoplejía, infarto de miocardio y herida de reperfusión), infertilidad (como menopausia prematura, fallo de los ovarios o atresia folicular) trastornos cardiovasculares) arteriosclerosis, fallo cardíaco y trasplante de corazón), hipoxia renal, hepatitis y SIDA.

Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que hagan posible el tratamiento de una completa variedad de trastornos relacionados con la apoptosis, incluidas particularmente las enfermedades anteriormente mencionadas.

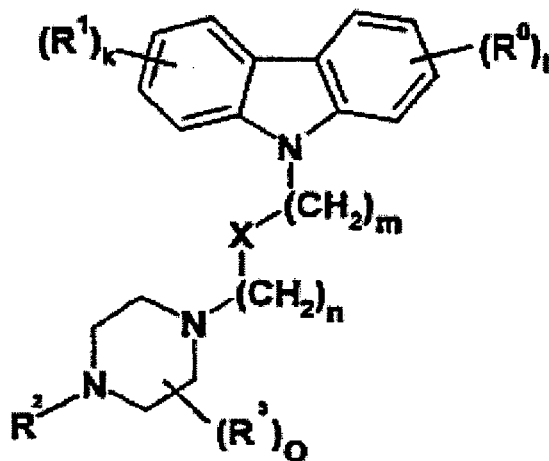
Específicamente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un tratamiento de los trastornos relacionados con la apoptosis modulando específicamente, por ejemplo, inhibiendo la función de Bax o inhibiendo la activación de Bax.

Particularmente, es un objetivo de la presente invención proporcionar productos farmacéuticos de moléculas relativamente pequeñas, más específicamente moléculas no proteináceas, que eviten esencialmente la totalidad de los inconvenientes que surgen a partir del uso bio-péptidos o bio-proteínas grandes (por ejemplo, su biodisponibilidad restringida así como los problemas que surgen de una posible intolerancia *in vivo*), y que sin embargo sean adecuados para el tratamiento de enfermedades asociadas con la apoptosis anormal. Es particularmente un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos químicos de moléculas relativamente pequeñas que sean moduladores de Bax adecuados (por ejemplo, compuestos que inhiban la función de Bax o inhiban la activación de Bax) con el fin de que estén disponibles para un método conveniente para tratar enfermedades que incluyen la apoptosis anormal. Además ello, es un objetivo de la presente invención proporcionar método para preparar dichos compuestos químicos de moléculas pequeñas. Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevas formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades que están provocadas por la apoptosis anormal, más específicamente por Bax. Finalmente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para tratar enfermedades que están provocadas por la apoptosis anormal.

Descripción de la invención

Los objetivos anteriormente mencionados se han cumplido según las reivindicaciones independientes, que se exponen con posterioridad en la descripción. Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

La reivindicación 1 se refiere a derivados de piperazina de carbazol según la fórmula I



I

así como sus sales farmacéuticamente aceptables en forma racémica o en un exceso enantiómero, en la cual

R^0 y R^1 se selecciona independientemente uno de otro entre sustituyentes que incluyen o consisten en hidrógeno, halógeno, ciano, sulfonilo, sulfoxi, tio-alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, nitro, amina o sulfonamida primaria, secundaria o terciaria, aminocarbonilo, amino-tiocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, ariloxi, heteroariloxi, amido carboxílico, alcóxicarbonilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 -carbonilo sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o no sustituido;

R^2 se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamido, amido carboxílico, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo, hidrazino-acilo, carbonil-alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo C_1-C_8 saturado o insaturado y sustituido o no sustituido, alcoxi o tioalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o no sustituido, alcóxicarbonilo, amido carboxílico, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_4-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o no sustituido, o podría ser un grupo oxo ($=O$);

k y l son independientemente uno de otro un número entero de 0 a 4;

X es un grupo metileno sustituido, es decir, un grupo de fórmula $-(CR'CR'')-$, en el que al menos uno de R' y/o R'' no es hidrógeno, sino un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo, y dicho sustituyente se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido, un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido, un alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido, amino primario, secundario o terciario un sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR,R',R''^+Z^-$, en la que R , R' , R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contraión que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-, alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandelato y difenilacetato) o R' y/o R'' podrían ser un grupo acilamino, amino-carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, un éster, ácido o amido carboxílico, halógeno, hidroxilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 o X podría ser un grupo $C=O$ o $C=S$;

m y n son independientemente uno de otro un número entero de 1 a 3 o es un número entero de 0 a 8;

ES 2 304 354 T3

en donde "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados,

"heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de anillos condensados,

"acilo" se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆" "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆-arilo" o "alquilo C₁-C₆-heteroarilo",

"alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo C₁-C₆-arilo o alquilo C₁-C₆-heteroarilo",

"heteroátomo" se refiere a oxígeno, flúor, cloro o nitrógeno,

el término "sustituido" después de un grupo significa que dicho grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆-arilo", "alquilo C₁-C₆-heteroarilo", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", grupos amino primario, secundario o terciario o restos de amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo o, alternativamente, dicha sustitución puede comprender también situaciones en las que los sustituyentes próximos hayan experimentado un cierre del anillo, apreciablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinales están involucrados, formando así lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector;

con la condición de que están excluidos los siguientes compuestos:

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3-cloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-((E)-3-fenil-allil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-3-[4-((E)-3-fenil-allil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-(4-pyridin-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-fenil-metanone

(±)-2-[4-[3-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il]-etanol

(±)-2-[4-(3-Carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il-etanesulfonic acid

(±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-3-(4-pyridin-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol

(±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-(3-bromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-(3-chloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol

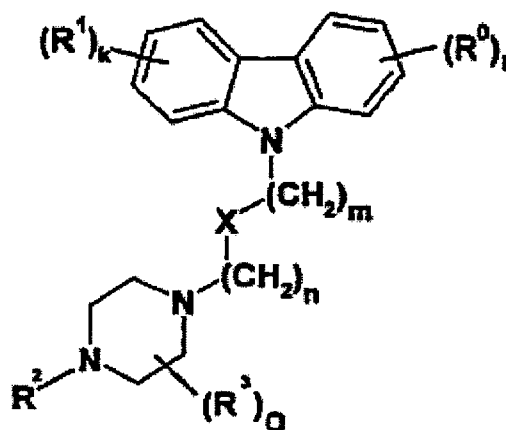
(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-(4-metil-piperzin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-(3-Cloro-carbazol-9-il)-3-(4-metil-piperzin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol.

La reivindicación independiente 2 se refiere a derivados de piperazina de carbazol según la fórmula I



I.

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en un exceso enantiómero, en la cual

R^0 y R^1 se selecciona independientemente 1 de otro entre sustituyentes que incluyen o consisten en hidrógeno, halógeno, ciano, sulfonilo, sulfoxi, tio-alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, nitro, amino o sulfonamido primario secundario o terciario aminocarbonilo, amino-tiocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, ariloxi, heteroariloxi, amido carboxílico, alcoxicarbonilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroaril-carbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros, sustituido o sin sustituir;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamido, amido carboxílico, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, hidrazino, acilo, carbonil-alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilcarbonilo C_1-C_8 saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alcoxi o tioalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, alcobicarbonilo, amido carboxílico, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_4-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, o R^3 podría ser un grupo oxo ($=O$);

k y l son independientemente uno de otro un número entero de 0 a 4;

X es un grupo metileno sustituido, es decir, un grupo de fórmula $-(CR'CR'')-$, en el que al menos uno de R' y/o R'' no es hidrógeno, sino un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo, y dicho sustituyente se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido, un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido, un alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, amino primario, secundario o terciario un sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR,R',R''^+Z^-$, en la que

ES 2 304 354 T3

R, R', R" son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contra ión que incluye cloruror, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato) o R' y/o R" podrían ser un grupo acilamino, amino-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, un éster, ácido o amido carbonílico, halógeno, hidroxilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆ o X podría ser un grupo C=O o C=S;

m y n son independientemente uno de otro un número entero de 1 a 3 o es un número entero de 0 a 8;

en los que "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados,

"heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático o heteroaromático o bicíclico o tricíclico de anillos condensados,

"acilo" se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆" "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆-arilo" o "alquilo C₁-C₆-heteroarilo",

"alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo C₁-C₆-arilo o alquilo C₁-C₆-heteroarilo",

"heteroátomo" se refiere a oxígeno, flúor, cloro o nitrógeno,

el término "sustituido" después de un grupo significa que dicho grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆-arilo", "alquilo C₁-C₆-heteroarilo", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", grupos amino primario, secundario o terciario o restos de amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo o, alternativamente, dicha sustitución puede comprender también situaciones en las que los sustituyentes próximos hayan experimentado un cierre del anillo, apreciablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinales, formando así lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector;

con la condición de que están excluidos los siguientes compuestos:

(±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol,

para ser usado como un medicamento.

La reivindicación independiente 16 se refiere al uso de un derivado de piperazina como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos neuronales que incluyen epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinales, lesión de la médula espinal, enfermedad de Crohn, trauma craneal, ataxias espino-cerebelares y atrofia dentatorubral-palidolusiana.

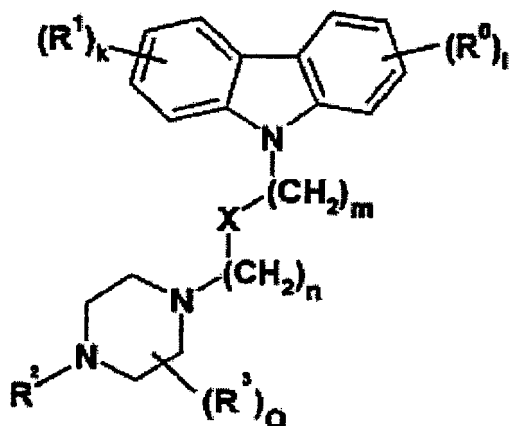
La reivindicación independiente 17 se refiere al uso de un derivado de piperazina como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunes que incluyen esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de inflamación intestinal (IBD), artritis reumatoide, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes o SIDA.

La reivindicación independiente 18 se refiere al uso de un derivado de piperazina como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de isquemia, como apoplejía, infarto de miocardio y lesión de perfusión, trastornos cardiovasculares arteriosclerosis fallo cardíaco, trasplante de corazón hipoxia renal o hepatitis.

La reivindicación independiente 19 se refiere al uso de piperazina como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos relacionados con la infertilidad que incluyen menopausia prematura, fallo de los ovarios y atresia folicular.

La reivindicación independiente 21 se refiere al uso de un derivado de piperazina como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para una administración oral.

La reivindicación independiente 22 se refiere al uso de un derivado de piperazina de carbazol según la fórmula general I



I

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en un exceso enantiómero, en la cual

R^0 y R^1 se seleccionan independientemente uno de otro entre sustituyentes que incluyen o consisten en hidrógeno, halógeno, ciano, sulfonilo, sulfoxi, tio-alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, nitro, amino primario secundario o terciario o sulfonamido, aminocarbonilo, amino-tiocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, ari-loxi, heteroariloxi, amido carboxílico, alcoxicarbonilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroaril-carbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros, sustituido o sin sustituir;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamido, amido carboxílico, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, hidrazino, acilo, carbonil-alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilcarbonilo C_1-C_8 saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alcoxi o tioalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, alcoxicarbonilo, amido carboxílico, alcoxi C_1-C_6 , arioxi sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_4-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, o R^3 podría ser un grupo oxo ($=O$);

k y l son independientemente uno de otro un número entero de 0 a 4;

X es un grupo metileno sustituido, es decir, un grupo de fórmula $-(CR'CR'')$, en el que al menos uno de R' y/o R'' no es hidrógeno, sino un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo, y dicho sustituyente se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido, un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido, un alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, amino primario, secundario o terciario, un sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR,R',R''^+Z^-$, en la que R, R', R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contra ión que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato) o R' y/o R'' podrían ser un grupo acilamino, amino-carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, un éster, ácido o amido carboxílico, halógeno, hidroxilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 o X podría ser un grupo $C=O$ o $C=S$;

m y n son independientemente uno de otro un número entero de 1 a 3 o es un número entero de 0 a 8;

en donde "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados,

"heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático o heteroaromático o bicíclico o tricíclico de anillos condensados,

“acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆-arilo” o “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

“alcoxi” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆-arilo o alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

“heteroátomo” se refiere a oxígeno, flúor, cloro o nitrógeno,

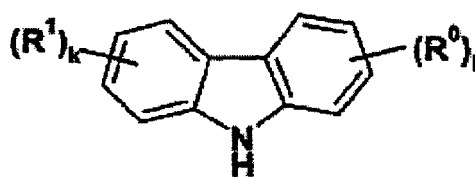
el término “sustituido” después de un grupo significa que dicho grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆-arilo”, “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”, “alqueno C₂-C₆”, “alquino C₂-C₆”, grupos amino primario, secundario o terciario o restos de amonio cuaternario, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo o, alternativamente, dicha sustitución puede comprender también situaciones en las que los sustituyentes próximos hayan experimentado un cierre del anillo, apreciablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinales, formando así lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector;

para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con la modulación de la función de Bax o la activación de Bax.

La reivindicación independiente 24 se refiere a un método para inhibir la expresión y/o la actividad de Bax que comprende la etapa de poner en contacto células que expresan Bax con al menos un derivado de piperazina de carbazol, como se definió anteriormente.

La reivindicación independiente 26 se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de piperazina de carbazol como se definió anteriormente, en el cual

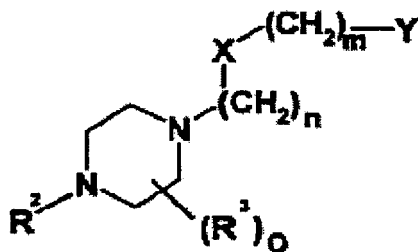
a) un compuesto de carbazol según la fórmula general



II

en la que los sustituyentes R⁰, R¹, k y l son como se definieron anteriormente,

b) se hace reaccionar con un derivado de piperazina según la fórmula general

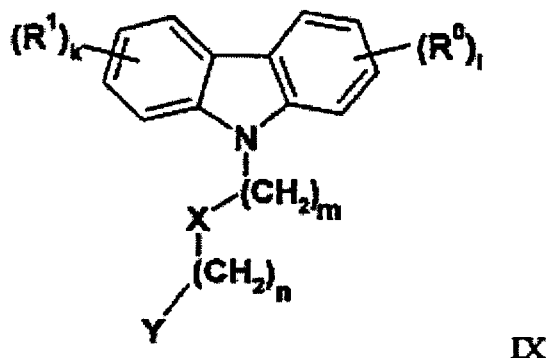


III

En la que R² y R³ m, n y o son como se definieron anteriormente, mientras que Y es un grupo lábil seleccionado entre el grupo que comprende o consiste en halógeno, OH, un grupo sulfonilo alifático o aromático, o en el caso particular de que m = 1, el resto X-(CH₂)-Y puede formar un anillo de epóxido.

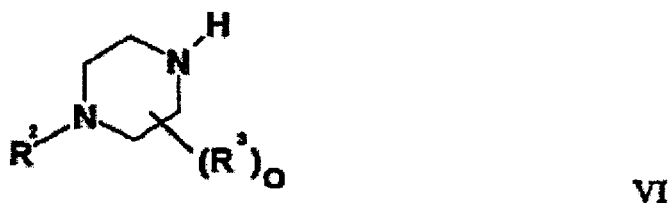
La reivindicación se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de piperazina de carbazol como se definió anteriormente,

a) en que un compuesto de carbazol según la fórmula general IX



20 en la que los sustituyentes R^0 , R^1 , X, k, l, m y n son como se definieron anteriormente, mientras que Y es un grupo lábil adecuado, o en el caso particular de que $m = 1$, el resto $X-(CH_2)-Y$ puede formar un anillo de epóxido.

b) Se hace reaccionar con un derivado de piperazina según la fórmula general



35 en la que R^2 y R^3 y o son como se definieron anteriormente.

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos según la invención y están destinados a ser aplicados de forma uniforme en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, salvo que una definición expresamente expuesta de algún otro modo proporcione una definición más amplia.

“Alquilo C_1-C_6 ” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Este término está ilustrado por grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

“Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). El grupo ariilo preferido incluye fenilo, naftilo, fenantrilo y similares.

“Alquilo C_1-C_6 -ariilo” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente de ariilo, que incluye bencilo, fenetilo y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos condensados. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinonilínilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

“Alquilo C_1-C_6 -heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente de heteroarilo que incluyen 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

“Alquenilo” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferentemente 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos uno o dos sitios de insaturación alquénica. Los grupos alquenilo preferidos incluyen heptenilo ($-C-CH_2-$), n-2-propenilo (alilo, $-CH_2CH=CH_2$) y similares.

ES 2 304 354 T3

“Alquinilo” se refiere a grupos alqueno que tienen preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquínica y los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo ($-\text{CH}\equiv\text{CH}_2$), propargilo ($-\text{CH}\equiv\text{CH}_2$) y similares.

5 “acilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ en el que R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

10 “Aciloxi” se refiere al grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ en el que R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

“Alcoxi” se refiere al grupo $-\text{O-R}$ en el que R “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”. Los grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, fenoxi y similares.

15 “Alcoxycarbonilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ en el que R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

20 “Aminocarbonilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ en el que cada R y R' independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o arilo o heteroarilo o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

“Acilamino” se refiere al grupo $-\text{NR}(\text{CO})\text{R}'$ en el que cada R y R' es independientemente hidrógeno o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “heteroarilo” o “heteroarilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

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

“Sulfonilo” se refiere al grupo “ $-\text{SO}_2\text{-R}$ ” en el que R se selecciona entre H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

30 “Sulfoxi” se refiere “ $-\text{S}(\text{O})\text{-R}$ ” en el que R se selecciona entre H, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo $-\text{SO-CF}_3$, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

35 “Tioalcoxi” se refiere $-\text{S-R}$ en el que R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”. Los grupos tioalcoxi preferidos incluye tiometoxi, tioetoxi, y similares.

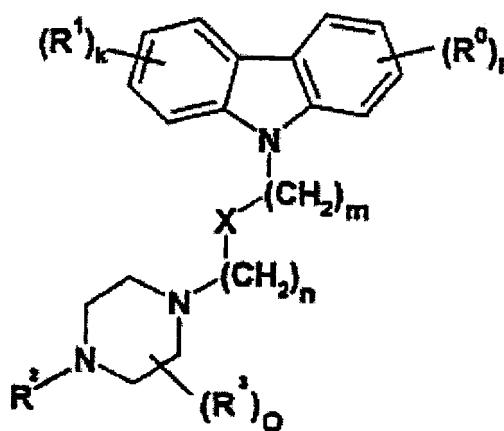
40 “Sustituido o sin sustituir”: salvo que este restringido de algún otro modo por la definición del sustituyente individual, los grupos anteriormente expuestos como “alquilo”, “alqueno”, “alqueno”, “alquinilo”, “arilo” y “heteroarilo” etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”, “alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos de amonio cuaternario, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo y similares. Alternativamente, dicha sustitución podría comprender también situaciones en las que los sustituyentes próximos hayan experimentado un cierre del anillo, apreciablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinales están involucrados, formando así lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector.

50 “Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos de los compuestos anteriormente identificados de fórmula (I) que retienen la actividad biológica deseada. Ejemplos de estas sales incluyen, pero sin restricciones, las sales por adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos nítrico y similares) y las sales formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, poli(ácido glutámico), ácido naftaleno-sulfónico, ácido naftaleno-disulfónico y poli(ácido galacturónico). Estos compuestos pueden ser administrados también en formas de sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por un experto en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula $-\text{NR}, \text{R}', \text{R}'' + \text{Z}^-$, en la que R, R', R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contra ión que incluye cloruro, bromuro, yoduro, $-\text{O}$ -alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato).

60 “Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que, tras su administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita en la presente memoria descriptiva.

65 “Exceso enantiómero” (ee) se refiere a los productos que son obtenidos mediante una síntesis esencialmente enantiómera o una síntesis que comprende una etapa enantiómera selectiva, en la que se produce una abundancia de un enantiómero del orden de al menos aproximadamente 52%. En ausencia de una síntesis enantiómera, habitualmente son obtenidos productos racémicos que, sin embargo, tienen también la actividad inventiva expuesta como inhibidores de Bax.

De forma bastante sorprendente, se ha encontrado ahora que los derivados de piperazina de carbazol según la fórmula (I) son agentes farmacéuticamente activos adecuados, particularmente mediante la modulación eficaz de la función de Bax o la activación de Bax.



I

Los compuestos de fórmula I según la presente invención son aquellos en los cuales

R^0 y R^1 se seleccionan independientemente uno de otro entre sustituyentes que incluyen o consisten en hidrógeno, halógeno, ciano, sulfonilo, sulfoxi, tio-alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, nitro, amino primario, secundario o terciario o sulfonamido, aminocarbonilo, amino-tiocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, ariloxi, heteroariloxi, amido carboxílico, alcóxicarbonilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroaril-carbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros, sustituido o sin sustituir;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamido, amido carboxílico, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo, hidrazino, acilo, carbonil-alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilcarbonilo C_1-C_8 saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alcoxi o tioalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, alcóxicarbonilo, amino carboxílico, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_4-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, o R^3 podría ser un grupo oxo ($=O$);

k y l son independientemente uno de otro un número entero de 0 a 4, preferentemente son ambos independientemente uno de otro entre 0 y 2 y los más preferentemente 0 ó 1.

X es un grupo metileno sustituido, es decir, un grupo de fórmula $-(CR'CR'')-$, en el que al menos uno de R' y/o R'' no es hidrógeno, sino un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo, y dicho sustituyente se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido, un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido, un alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, amino primario, secundario o terciario, un sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR'R''R'''Z^-$, en la que R , R' , R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contra ión que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato) o R' y/o R'' podrían ser un grupo acilamino, amino-carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, un éster, ácido o amido carboxílico, halógeno, hidroxilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 o X podría ser un grupo $C=O$ o $C=S$.

m y n son independientemente uno de otro un número entero de 1 a 3, preferentemente tanto m como n son 1. O es un número entero de 0 a 8. Preferentemente o es número entero de 0 a 2, lo más preferentemente $o = 0$ ó 2.

Específicamente R^0 y R^1 de fórmula I se selecciona independientemente uno de otro entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado insaturado, de 3-8 miembros y sustituido o sin sustituir, $C(=O)ORa$, $C(=O)NRaRb$, $C(=O)NRaRc$, $C(=O)$

ES 2 304 354 T3

Ra, C(=O)Rc, CRa(=N-N-Rb), CRa(=N-N-Rc), CRa(=N-O-Rb), alquileo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, ORc, NRaRb, NRaRc, NRaC(=O)NRaRb, NRaC(=O)NRaRc, NRaC(=O)Rb, SRa, SRc, NRaC(=O)Rc, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRa(SO₂Rb), NRa(SO₂Rc), SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NO₂, CH₂NRaRb, CH₂NRaRc, CH₂NRaC(=O)NRaRb, CH₂NRaC(=O)NRaRc, CH₂NRaC(=O)Rb, CH₂NRaC(=O)Rc, CH₂NRa(SO₂Rb), CH₂NRa(SO₂Rc), OSO₂trifluorometilo.

Alternativamente, R⁰ y R¹ según la fórmula I podrían ser independientemente seleccionados uno de otro entre un grupo arilo o heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C₁-C₆, C(=O)ORa, alquileo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRaRb, CH₂-N-RaRb, SRa, SRa, SRc, NO₂ ciano, halógeno, SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NRaSO₂Ra, NRaSO₂RC alquilo C₁-C₄ (=O)ORa, OSO₂trifluorometilo.

Según una realización preferida adicional, R² en la fórmula I se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado de 3-8 y sustituido o sin sustituir, C(=O)NRaRb, C(=O)NRaRc, C(=O)Ra, C(=O)Rc, CRa(=N-N-Rb), CRa(=N-N-Rc), CRa(=N-O-Rb), alquileo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, ORc, NRaRb, NRaRc, NRaC(=O)NRaRb, NRaC(=O)NRaRc, NRaC(=O)Rb, SRa, SRc, NRaC(=O)Rc, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRa(SO₂Rb), NRa(SO₂Rc), SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, CH₂NRaRb, CH₂NRaRc, CH₂NRaC(=O)NRaRb, CH₂NRaC(=O)NRaRc, CH₂NRaC(=O)Rb, CH₂NRaC(=O)Rc, CH₂NRa(SO₂Rb), CH₂NRa(SO₂Rc), OSO₂trifluorometilo.

Alternativamente, R² en la fórmula I podría ser independientemente seleccionado uno de otro entre alquilo C₁-C₆-arilo, alquilo C₁-C₆-heteroarilo, un arilo o un grupo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y tanto el grupo arilo como el heterocíclico están opcionalmente sustituidos con al menos un alquilo C₁-C₆, C(=O)ORa, alquileo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRaRb, CH₂-NRaRb, NO₂, ciano, halógeno, SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NRaSO₂Ra, NRaSO₂Rc, alquileo C₁-C₆-C(=O)ORa, OSO₂-trifluorometilo.

Según una realización preferida adicional, R³ de la fórmula I se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ORa, ORc, C(=O)ORa, C(=O)ORc, C(=O)NRaRb, C(=O)NRaRc, C(=O)Ra, C(=O)Rc, RaC(=O)NRaRc, RaC(=O)Rb, RaC(=O)Rc, Ra(SO₂Rb), Ra(SO₂Rc) o un grupo (oxo) (=O).

Alternativamente R₃ de la fórmula I podría ser seleccionado también independientemente uno de otro entre un grupo arilo o heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y tanto el grupo arilo como el heterocíclico están opcionalmente sustituidos con al menos un alquilo C₁-C₆, C(=O)ORa, C(=O)ORc, alquileo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRaRb, CH₂-NRaRb, NO₂, ciano, halógeno, SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NRaSO₂Ra, NRaSO₂Rc, alquileo C₁-C₆-C(=O)ORa, OSO₂-trifluorometilo.

En las definiciones anteriormente expuestas Ra y Rb son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ y están opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno, alcoxi C₁-C₆ o un grupo amino.

Además de ello, Rc representa en los mismos un fenilo sin sustituir o sustituido, un bencilo sin sustituir o sustituido o un alquilo cíclico de 3-8 miembros sin sustituir o de 3-8 miembros saturado sustituido.

La presente invención incluye también los isómeros geométricos, las formas óptimamente activas, enantiómeros y diastereómeros de los compuestos según la fórmula I, así como sus racematos. Incluye también las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidratos, sus sales por adición de ácidos así como los derivados farmacéuticamente activos de los derivados de carbazol de fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos I son sales por adición de ácidos con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno-fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metano sulfonato, benceno sulfonato, trifluoroacetato y para-toluenosulfonato.

Para los fines de inhibir Bax, los derivados de piperazina de carbazol según la presente invención son los compuestos de fórmula I en la que X no es un grupo alquilo sin sustituir, sino un resto que contiene al menos un heteroátomo, preferentemente entre 1-6, más preferentemente 1-3 y lo más preferentemente 1 ó 2 heteroátomos. Los heteroátomos preferidos son O, F, Cl y N. Los grupos metileno preferidos incluyen el grupo -CF₂, el grupo -C=O o un grupo metileno CHR' en que R' se selecciona entre halógeno, ORa, NRaRb, NHSO₂Ra, NHC(=O)NHra, NHC(=O)ORa, NHC(=O)Ra, OC(=O)Ra, OC(=O)NHra, OC(=O)Rc, SRa, SRc; o R' represente CF₃. Los más preferidos son compuestos según la fórmula I en la que X es -CHF o -CHOH.

Según una realización preferida, el sustituyente R² de la fórmula I es alquilo C₁-C₆-arilo (por ejemplo bencilo), alquilo C₁-C₆-heteroarilo que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre y dicho grupo arilo o heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C₁-C₆, C(=O)ORa, alquileo C₁-C₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRaRb, CH₂-NRaRb, NO₂, ciano, halógeno, SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NRaSO₂Ra, NRaSO₂Rc, alquileo C₁-C₄, C(=O)ORa o OSO₂-trifluorometilo.

Según una realización adicional particularmente preferida R² es H, bencilo o un grupo heterocíclico.

ES 2 304 354 T3

Todavía, una realización preferida adicional consiste en los derivados de piperazina de carbazol de fórmula I que son adecuados como una herramienta farmacológica. Para estos compuestos de fórmula I, R² es un resto fluorescente. El R² de restos fluorescentes preferidos incluyen (4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-2-il)acetamida, [(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-il)metil]acetamida, (4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il)metilo, ácido 2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)-4-(aminoacetil)benzoico, (6,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona)-4-metilo, 4,4-difluoro-1,3,5,7-tetra-metil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno-8-propionilo, 4-nitro-(2,1,3-benzoxadiazol)-7-ilo.

Los compuestos marcados fluorescentes pueden ser usados para estudiar interacciones con proteínas dianas, permeabilidad celular y la localización intracelular. Esto es útil para comprender el modo de acción de los compuestos inhibidores de Bax.

Para los fines de inhibir Bax, los derivados de carbazol particularmente potentes según la fórmula I son aquellos en los que R⁰ y R¹ representan hidrógeno o sustituyentes lipófilos que incluyen, particularmente, bromo, cloro, arilo o alquilo C₁-C₆, preferentemente metilo.

El resto de piperazina en la fórmula I podría estar básicamente sustituido con hasta 8 residuos (hasta 8 sustituyentes R³), pero según una realización preferida R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y lo más preferentemente R³ = hidrógeno, de forma que dicho resto de piperazina está unido a un grupo alquilo central en su posición uno de nitrógeno mientras que el nitrógeno en posición para (posición 4) está opcionalmente sustituido con el grupo adicional R².

Los inhibidores de Bax más preferidos según la presente invención son los derivados de carbazol de fórmula I en la que X es un grupo -CF₂, un grupo -C=O, CH-OH, CH-F o un grupo metileno -CHR' en el que R' se selecciona entre alcoxi, amino o amido, R⁰ y R¹ representan hidrógeno o sustituyentes lipófilos que incluyen particularmente bromo, cloro, arilo o alquilo C₁-C₆, preferentemente metilo, n y m son ambos 1 mientras que o es 0 y R² es H o bencilo.

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula I incluyen los siguientes:

- (±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(2-metil-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- Éster terc-butílico de ácido (±)-4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazino-1-carboxílico
- (±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- (±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol
- Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico
- (±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(2-hidroxi-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- Éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico
- Éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico
- Éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico
- Éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico
- (S)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (R)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (S)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (R)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-[(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-(2-metil-carbazol-9-il)-propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

- (±)-1-[(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-(carbazol-9-il)-propan-2-ol
- (±)-1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-piperazin-1-il)-4-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- 5 (±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- 10 (±)-1-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-(3-fenil-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- (±)-9-(2-Hidroxi-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol-3,6-dicarbonitrilo
- (±)-1-(3-Nitrocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- 15 (±)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-(2-Hidroxicarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Difenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- 20 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- (±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- 25 (±)-3,6-Dibromo-9-(2-fluoro-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol
- (±)-1-(3-Amino-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-N-[9-(2-Hidroxi-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol-3-il]-acetamida
- 30 (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-fenossi-etanona
- (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-fenil-metanona
- 35 (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-(4-idroxi-fenossi)-etanona
- (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-(4-idroxi-fenil)-metanona
- 40 (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-metanona
- (±)-1-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol
- (±)-9-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-metossi-propil]-carbazol
- 45 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-idroxi-3-metilamino-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- 50 (±)-1-(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- (±)-1-(Fluorofenil)-piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)propan-2-ol
- 55 (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(4-nitrobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(Carbazol-9-il)-3[4-(4-metossi-bencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3{3-[4-trifluorometil]fenil}carbazol-9-il}propan-2-ol
- 60 (±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3{3-[4-trifluorometossi]fenil}carbazol-9-il}propan-2-ol
- (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 65 (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(4-Butilpiperazin-1-il)-(3-carbazol-9-il)propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

- (±)-4-({4-[3-carbazol-9-il]-2-hidroxipropil}piperazin-1-il}metil)fenol
- (±)-1-[4-(4-terc-butilbencil)piperazin-1-il]-3-(carbazol-9-il)propan-2-ol
- 5 (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)-piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-piperazin-1-il}propan-2-ol
- 10 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 15 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-terc-butilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 20 (±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- (±)-1-(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-3-(3-fenilcarbazol-9-il)-propan-2-ol
- 25 (±)-3,6-Dibromo-9-{3-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-2-fluoropropil}-carbazol
- (±)-9-{3-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-2-fluoropropil}-3-fenil-carbazol
- (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil]-N-(4-fluorofenil)piperazino-1-carboxamida
- 30 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilsulfonil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-[4-(Bencilsulfonil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- 35 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(3-tien-2-il-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- 40 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-{4-[3,4-dietoxifenil)sulfonil]piperazin-1-il}propan-2-ol
- (±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)propan-2-ol
- 45 Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil]-piperazino-1-carboxílico
- (±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- 50 Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-oxopropil]-piperazino-1-carboxílico
- (±)-3,6-Dibromo-9-(2,2-difluoro-3-piperazin-1-ilpropil)-carbazol
- Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2,2-difluoropropil]-piperazino-1-carboxílico
- 55 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-feniletil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 60 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-{4-[4-(difluorometoxi)bencil]piperazin-1-il}propan-2-ol
- 65 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

5 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-terc-butylbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

10 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-piridin-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

15 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-piridin-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-piridin-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

20 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(quinolin-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furil-4-bromometil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(1-naftilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

25 (±)-1-{4-[(6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-piperazin-1-il}-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

(±)-1-{4-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-piperazin-1-il}-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

30 (±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propan-2-ol

35 (±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-(4-(ciclohexilpiperazin-1-il)propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

40 Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Clorocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil]-3,5-dimetilpiperazino-1-carboxílico

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-diclorocarbazol-9-il)acetona

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)acetona

45 (±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3-fenilcarbazol-9-il)acetona

50 (±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-(3,5-dimetilpiperazino-1-il)propan-2-ol

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-ol

55 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-aminopropil]-piperazino-1-carboxílico

60 (±)-N-Bencil-N-[2-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-1-(piperazin-1-ilmetil)etil]amina

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-bencilaminopropil]-piperazino-1-carboxílico

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

65 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-{[4-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-il)metilacetamida)piperazin-1-il]propan-2-ol

5 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(N-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4adiaza-s-indaceno-2-il)acetamida)piperazin-1-il]propan-2-ol

Ácido (±)-4-[(3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil)piperazin-1-il]acetilamino]-2(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico

10 (±)-4-({-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il}metil)-6,7dimetoxi-2H-cromen-2-ona

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-{4-[3-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4adiaza-s-indaceno-8-il)-propionil]piperazin-1-il}propan-2-ol

15 (±)-1-[4-(4-Nitro-2,1,3-benzoxadiazol-7-il)-piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)propan-2-ol.

De esta manera, los compuestos más preferidos son los que se seleccionan entre el grupo que consiste en:

20 (+)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol;

(+)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona;

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

25 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

30 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-{4-[4-(difluorometoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina

35 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluoro-bencil)piperazin-1-il]-propan-2-ol;

(±)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

40 (R)-3,6-Dibromo-9-(2-fluoro-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol

(R)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona

(R)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

45 (R)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

50 (R)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-{4-[4-(difluorometoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina

55 (S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluoro-bencil)piperazin-1-il]-propan-2-ol

(S)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

60 (S)-3,6-Dibromo-9-(2-fluoro-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol

(S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona

(S)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

65 (S)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

(S)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-[4-(difluorometoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(S)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

5 (S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de los derivados de piperazina de carbazol según la fórmula I para la preparación de composiciones farmacéuticas y su uso para tratar enfermedades que incluyan la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades asociadas con los tractos de poliglutamina que incluye la enfermedad de Huntington, ataxias espino-cerebelares y atrofia dentatorubral-palidoluisiana; esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, retinitis pigmentosa y esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia (apoplejía, infarto de miocardio y herida de reperfusión), infertilidad (como menopausia prematura, fallo de los ovarios o atresia folicular) trastornos cardiovasculares) arteriosclerosis, fallo cardíaco y trasplante de corazón), hipoxia renal, hepatitis y SIDA.

15 Según una realización preferida, las enfermedades o estados de enfermedad anteriormente citados son tratados mediante la modulación de la función de Bax, o la modulación (por ejemplo, la inhibición) de la activación o expresión de Bax, respectivamente, a través del uso de compuestos de fórmula I, en que la expresión "función de bax" comprende particularmente la forma realmente activa de Bax como un oligómero (véase Antonsson *et al.* in 2000 Biochem. J., Vol. 345, 271-278). A través de la modulación de la función de Bax, es esperado un método conveniente para el tratamiento de trastornos mediados por Bax que incluyen, en particular, trastornos neuronales y/o trastornos del sistema inmune. Dicha modulación podría incluir particularmente la inhibición de la actividad (activación) y/o de la expresión de Bax. También, dicha modulación de la función o la actividad de Bax podría comprender realmente la inhibición la interrupción, por ejemplo, de la interacción de Bid con Bax, que se ha mostrado que desempeña una función en el contexto de la activación de Bax que conduce a la liberación de citocromo c (Véase J. C. Martinou *et al.* in 1999 Te Journal of Cell Biology, 144 (5), 891-901). Como consecuencia de la inhibición de la activación de Bax por Bid usando los compuestos según la fórmula I, la liberación de citocromo c podría ser inhibida o esencialmente bloqueada, proporcionando así un medio conveniente para modular las trayectorias de apoptosis anteriormente descritas. Como consecuencia mediante dicha modulación de las trayectorias de apoptosis, se espera que pueda ser tratada una completa diversidad de trastornos asociados con la apoptosis anormal.

Se describe en la presente memoria descriptiva que los compuestos de fórmula I son adecuados para ser usados como un medicamento, es decir, son adecuados para ser usados en el tratamiento de trastornos del sistema autoinmune y el sistema neuronal de mamíferos, particularmente de seres humanos. Más específicamente, los compuestos de fórmula I solos o en la forma de una composición farmacéutica, son útiles para la modulación, en partículas para la inhibición de la función de Bax y/o la activación de Bax. Más específicamente, los compuestos según la fórmula I, solos o en la forma de una composición farmacéutica, son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con una expresión o activación anormal de Bax. Los compuestos según la fórmula I podrían ser empleados solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los compuestos de fórmula I son adecuados para ser usados como un medicamento solo en la forma de una composición farmacéutica junto con vehículos, diluyentes o excipientes adecuados. Los compuestos de fórmula I son adecuados para ser usados para la preparación de composiciones farmacéuticas administradas por vía oral.

Por tanto, según la presente invención, los compuestos que cumplen con la fórmula I son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados patológicos de relación inmune y/o neuronal en los que preferentemente la modulación, en particular la inhibición de la función de Bax y/o la activación de Bax desempeña una función crucial, como enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades asociadas con los tractos de poliglutamina que incluye la enfermedad de Huntington, ataxias espino-cerebelares y atrofia dentatorubral-palidoluisiana; esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, retinitis pigmentosa y esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia (apoplejía, infarto de miocardio y herida de reperfusión), infertilidad (como menopausia prematura, fallo de los ovarios o atresia folicular) trastornos cardiovasculares) arteriosclerosis, fallo cardíaco y trasplante de corazón), hipoxia renal, hepatitis y SIDA.

De hecho, con anterioridad a los derivados de pirrolidina farmacéuticamente activos sorprendentemente encontrados y descritos en la presente memoria descriptiva según la fórmula I, no se conocía nada con respecto al uso de compuestos químicos de moléculas pequeñas como inhibidores activos del agente Bax pro-apoptosis. No había nada con respecto a la posibilidad de interrumpir o bloquear sustancialmente, con moléculas pequeñas, la activación de Bax, por ejemplo a través de Bid (que es otro miembro de la familia de Bcl-2 que está involucrado en las trayectorias que conducen a la liberación de citocromo c).

Un aspecto adicional de la presente invención consiste en el uso de derivados de piperazina de carbazol para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de trastornos asociados con una función de Bax anormal o activación de Bax anormal (por ejemplo, elevada), una expresión o actividad anormal de Bax así como dichas composiciones farmacéuticas por sí mismas. Por tanto, estos derivados de piperazina de carbazol útiles para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de trastornos asociados con la modulación de la función o activación de Bax, en particular con al expresión o activación anormal de Bax, tienen la fórmula general I expuesta con anterioridad. También, los derivados de piperazina de carbazol de

la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades asociadas con los tractos de poliglutamina que incluye la enfermedad de Huntington, ataxias espino-cerebelares y atrofia dentatorubral-palidoluisiana; esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, retinitis pigmentosa y esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia (apoplejía, infarto de miocardio y herida de reperfusión), infertilidad (como menopausia prematura, fallo de los ovarios o atresia folicular) trastornos cardiovasculares) arteriosclerosis, fallo cardíaco y trasplante de corazón), hiposia renal, hepatitis y SIDA.

Todavía, un aspecto adicional de la presente invención consiste en los derivados de carbazol realmente nuevos de fórmula I, es decir, los derivados de carbazol según la fórmula I que no han sido descritos en la técnica anterior. Por lo tanto, unos pocos compuestos han sido descritos por tres empresas diferentes, es decir, por la empresa AsInEx Company, por la empresa Bioscreen Company y por la empresa Chembridge Company en la medida en que han sido mencionadas en su catálogo de la empresa sin ninguna aplicación y lo más apreciablemente sin ninguna indicación referida a un uso medico potencial.

Dichos compuestos son los siguientes:

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3-cloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-((E)-3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-3-[4-((E)-3-fenil-alil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-fenil-metanona

(±)-2-14-[3-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il-etanol

Ácido (±)-2-[4-(3-Carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il-etanosulfónico

(±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-tiazol-2-il)piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(5,5-dimetil-,5-dihidro-tioazol-2-il)-piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)propan-2-ol

(±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol

(±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-(3-bromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-(3-cloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-(3-Cloro-carbazol-9-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol.

Además de ello, los 2 compuestos siguientes han sido descritos en el documento SU-1584341 del Instituto Físico-Orgánico en la antigua Unión Soviética en Donetsk:

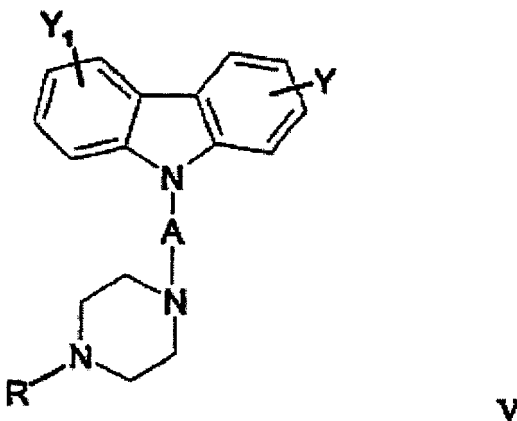
(±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol que ya ha sido anteriormente citado como un compuesto descrito en el catálogo de la empresa AsInEx, y

(±)-1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol.

Estos dos compuestos del documento SU-1584341 se describió que no tenían una actividad ansiolítica.

Por tanto, los derivados de carbazol completamente nuevos de la presente invención son los de fórmula general I anteriormente expuesta, de la que están excluidos los compuestos anteriormente identificados. Además de ello, los compuestos son nuevos en el sentido de que no tienen ningún uso médico conocido son los de fórmula general I anteriormente expuesta, de los que están excluidos los dos compuestos anteriormente identificados del documento SU-1584341.

Un documento adicional que describe derivados de piperazina de carbazol es FR-1.167.510 de Julio de 1954. En dicho documento, los derivados de piperazina de carbazol tiene la fórmula general V



en la que A representa un radical hidrocarbonado alifático, saturado y divalente con una cadena lineal o ramificada que contiene 2 a 6 átomos de carbono.

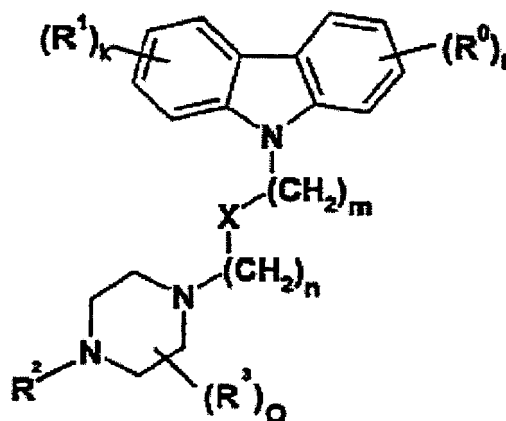
Como con los compuestos según la fórmula I de la presente invención, A corresponde a un residuo $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_m-$ en la X que es un grupo metileno sustituido, más específicamente un grupo de fórmula $-(CR'CR'')$, en la que al menos uno de R' y/o R'' no es hidrógeno, sino un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo, es decir un grupo que comprende o consiste en alquilo C₁-C₆ sustituido, un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido, un alcoxi C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir, amino primario, secundario o terciario, acilamino, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, un éster, ácido o amido carboxílico, halógeno, hidroxilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo C₁-C₆, tioalcoxi C₁-C₆ o X podría ser un grupo C=O o C=S, y por lo tanto los compuestos anteriormente identificados de fórmula V (FR-1.167.510) no están incluidos en la fórmula genérica I de la presente invención.

También, en la patente Sudafricana n°. 78/7352, se describe un compuesto de carbazol según la fórmula V anterior con la denominación comercial "Rimazole" (un agente ansiolítico) en la que A es $-(CH_2)_3-$ y en la que el resto de piperazina está di-sustituido con un grupo metilo. Otros compuestos según la fórmula V que tienen un puente alquílico no sustituido entre el resto piperazino y el carbazol, en el que R es un difenilmetilo o un radical de éster etílico o hidrógeno son descritos por Komissarenko *et al.* en Khim.-Farm. Zh, 24(10), 54-56; 1990 así como Harfenist *et al.* en J.Org.Chem., 50(9), 1356; 1985. Estos compuestos igualmente no están incluidos en la fórmula I.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto pueden existir como enantiómeros o diastereómeros. Debe entenderse que la invención incluye tanto las mezclas como los isómeros o enantiómeros individuales separados de los compuestos de fórmula I. En una realización particularmente preferida, los derivados de carbazol según la fórmula I son obtenidos en un exceso enantiómero en al menos 52% ee, preferentemente al menos 92-98% ee.

Un aspecto adicional de la presente invención consiste en el uso de derivados de carbazol para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de trastornos asociados con una función de Bax o activación de Bax anormal, una expresión o actividad anormal de Bax así como dichas composiciones farmacéuticas por sí mismas. Esta composición podría ser preparada usando tanto los compuestos nuevos como los conocidos según

la fórmula I, incluidos los del documento FR-1.167.510 según la fórmula V así como los del documento SU-1584341 y la patente Sudafricana nº 78/7352. Por tanto, los derivados de piperazina de carbazol útiles para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con la modulación de la función o activación de Bax, en particular, con la expresión o actividad anormal de Bax, tienen la fórmula general



I

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o esencialmente enantiómera, en la que R^0 , R_1 , R^2 , R^3 , k , l , m , n y o así como X son como se definieron anteriormente, es decir, según la definición general de la fórmula I.

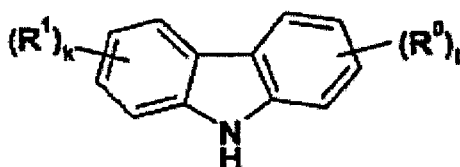
Todavía, un objetivo adicional de la presente invención es el uso de compuestos de carbazol de fórmula I, en la que R^2 es un resto fluorescente, como una herramienta farmacológica. Por lo tanto, los restos fluorescentes preferidos de R^2 incluyen (4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-2-il)acetamida, [(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3il)metil]-acetamida, (4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8il) metilo, ácido 2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)-4-(aminoacetil)benzoico, (6,7-dimetoxi-2H-chromen-2-one)-4-metilo, 4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4adiaza-s-indaceno-8-propionilo, 4-nitro-(2,1,3-benzoxadiazol)-7-ilo. Los compuestos marcados fluorescentes pueden ser usados para estudiar interacciones con proteínas diana, permeabilidad celular y la localización intra celular. Esto sirve de ayuda para comprender el modo de acción de los compuestos inhibidores de Bax.

Todavía, un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los nuevos derivados de piperazina de carbazol según la fórmula I, que han sido expuestos con anterioridad.

Los derivados de piperazina de carbazol de esta invención pueden ser preparados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales.

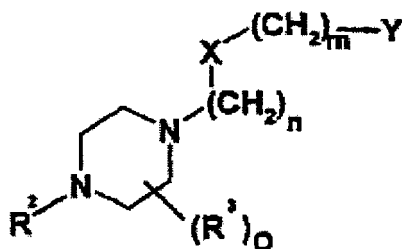
Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones experimentales normales o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), pueden ser usadas también otras condiciones experimentales salvo que se establezca otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Generalmente, los derivados de piperazina del compuesto de carbazol según la fórmula general I podrían ser obtenidos siguiendo el Protocolo A, es decir, haciendo reaccionar un derivado carbazol de fórmula II



II

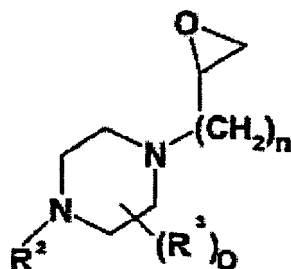
en la que los sustituyentes R^0 , R^1 , k y l son como se definieron anteriormente con un derivado de piperazina según la fórmula general



III

en la que R^2 y R^3 , m , n y o son como se definieron anteriormente, mientras Y podría ser cualquier grupo lábil apropiado. Los grupos lábiles particularmente preferidos son los seleccionados entre el grupo que comprende o consiste en halógeno, un grupo sulfoniloxi alifático o aromático como un grupo metanosulfoniloxi o 4-toluenosulfoniloxi o 3-nitrobenzenosulfoniloxi.

Un método particularmente preferido para preparar compuestos de fórmula I en la que $m = 1$ y $X = CH(OH)$, es la condensación de un compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula IV



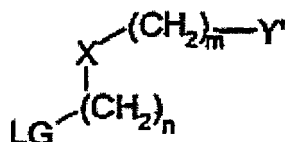
IV

La reacción se lleva a cabo entre el compuestos II o IV y un anión de compuesto II que se puede formar mediante la reacción de un compuesto II y una base como hidruro de sodio, *n*-butil-litio en un disolvente orgánico adecuado como dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) durante varias horas, por ejemplo, 2 horas a 16 horas a temperatura ambiente o, por ejemplo, a 60°C.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados como enantiómeros individuales o en una forma enriquecida en enantiómeros a partir del enantiómero apropiado de fórmula II o como una mezcla racémica a partir del compuesto racémico apropiado de fórmula II. Los enantiómeros individuales de la invención pueden ser preparados a partir de racematos mediante resolución usando métodos conocidos en la técnica para la separación de mezclas racémicas en formas de sus enantiómeros constituyentes, por ejemplo, usando HPLC en una columna quiral como *Chiralpak AD*, *Chiralcel OJ*, o usando la separación de sales de diastereómeros.

Los compuestos de fórmula II son compuestos disponibles en el comercio o son preparados mediante técnicas sintéticas estándar como se describe con posterioridad en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula III pueden ser preparados a partir de la exposición de los correspondientes compuestos de piperazina de fórmula VI y compuestos de fórmula VIII:



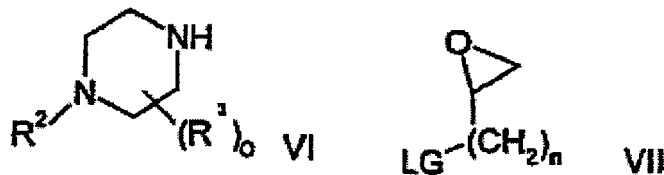
VIII

en la que LG es cualquier buen grupo lábil, adecuadamente, por ejemplo, halógeno, como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi alifático o aromático como un grupo metanosulfoniloxi o 4-toluenosulfoniloxi o 3-nitrobenzenosulfoniloxi o 4-nitrobenzenosulfoniloxi. X es como se definió previamente o puede estar protegido por cualquier grupo protector adecuado. Y' es un precursor de Y , por ejemplo, una forma protegida de un alcohol que después de una condensación con el compuesto de piperazina de fórmula VI, se transformara en Y , según procedimientos conocidos

por un experto en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase la publicación Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, 1991.

5 La reacción proporciona compuestos racémicos de fórmula III. Pueden ser obtenidos enantiómeros (R) así como (S) dependiendo del compuesto (R) o (S) de fórmula VIII que fue usado como el material de partida.

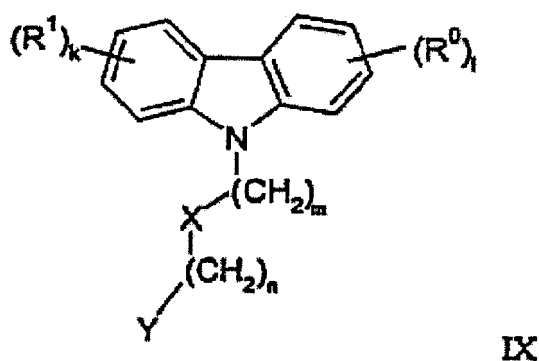
10 Los compuestos de fórmula IV pueden ser preparados a partir de la exposición del correspondiente compuesto VI de piperazina al compuesto de fórmula VII que contiene cualquier buen grupo lábil (LG), adecuadamente, por ejemplo, un halógeno como bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi alifático o aromático como un grupo metanosulfoniloxi o 4-toluenosulfoniloxi o 3-nitrobenzenosulfoniloxi o 4-nitrobenzenosulfoniloxi en presencia de una base como carbonato de potasio en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo.



La reacción proporciona compuestos racémicos de fórmula IV. Pueden ser obtenidos enantiómeros (R) así como (S) dependiendo de si fue usado un compuesto (R) o (S) de fórmula VII como el material de partida.

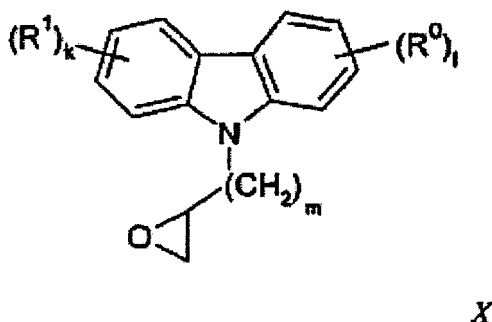
25 Los compuestos de fórmula VI, VII y VII están disponibles en el comercio o son preparados mediante técnicas sintéticas estándar, como se describe con posterioridad en los ejemplos.

Un método alternativo para la preparación de compuestos de carbazol de fórmula I consiste en el siguiente Protocolo B. Así, los derivados de piperazina del compuesto de carbazol según la general I podrían ser obtenidos haciendo reaccionar un derivado de carbazol de fórmula IX



en la que los sustituyentes R^0 , R^1 , k , l m y n son como se definieron anteriormente, mientras que Y podría ser cualquier grupo lábil apropiado, con un derivado de piperazina según la fórmula general VI. Los grupos lábiles particularmente preferidos son los seleccionados entre el grupo que comprende o consiste en halógeno, un grupo sulfoniloxi alifático o aromático como un grupo metanosulfoniloxi o 4-toluenosulfoniloxi o 3-nitrobenzenosulfoniloxi.

El método preferido para preparar compuestos de fórmula I en la que $M = 1$ y $X = CH(OH)$, es la condensación de un compuesto de fórmula VI y el compuesto de fórmula X.

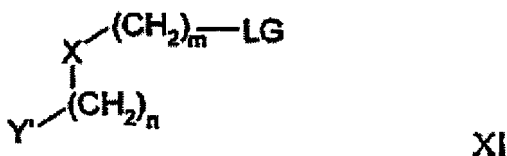


ES 2 304 354 T3

La reacción se lleva a cabo entre el compuesto IX o XIII y un compuesto VI en un disolvente orgánico adecuado como etanol (EtOH), acetonitrilo (ACN) o una mezcla de EtOH/tetrahidrofurano (THF) (1/1) durante varias horas, por ejemplo, 2 horas a 16 horas a temperatura ambiente o a 60°C o 80°C.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados como enantiómeros individuales o en una forma enriquecida en enantiómeros a partir del enantiómero apropiado de fórmula XIII o como una mezcla racémica a partir del compuesto racémico apropiado de fórmula X. Los enantiómeros individuales de la invención pueden ser preparados a partir de racematos mediante resolución usando métodos conocidos en la técnica para la separación de mezclas racémicas en formas de sus enantiómeros constituyentes, por ejemplo, usando HPLC en una columna quiral como *Chiralpak AD*, *Chiralcel OJ*, o usando la separación de sales de diastereómeros.

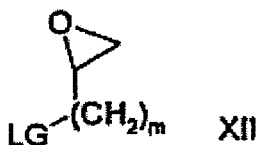
Los compuestos de fórmula IX pueden ser preparados a partir de la exposición de los correspondientes compuestos de carbazol de fórmula II y compuestos de fórmula XI:



en la que LG es cualquier buen grupo lábil, adecuadamente, por ejemplo, halógeno, como cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonilo alifático o aromático como un grupo metasulfonilo o 4-toluenosulfonilo o 3-nitrobenceno sulfonilo o 4-nitrobencenosulfonilo. X es como se definió previamente o puede estar protegido por cualquier grupo protector adecuado. Y' es un precursor de Y, por ejemplo, una forma protegida de un alcohol que después de una condensación con el compuesto de carbazol de fórmula II, se transformara en Y, según procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase la publicación Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, 1991.

La reacción proporciona compuestos racémicos de fórmula XI. Los enantiómeros (R) así como (S) pueden ser obtenidos dependiendo si se uso el compuesto (R) o (S) de como el material de partida.

Los compuestos de fórmula X pueden ser preparados poniendo en contacto el correspondiente compuesto II de carbazol con el compuesto de fórmula XII que contiene un grupo lábil adecuado (LG que incluye, por ejemplo, halógenos como bromo o yodo, o un grupo sulfonilo aromático como un grupo metanosulfonilo o 4-toluenosulfonilo o 3-nitrobencenosulfonilo o 4-nitrobencenosulfonilo en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o acetonitrilo.



La reacción proporciona compuestos racémicos de fórmula XIII. Pueden ser obtenidos enantiómeros tanto (R) como (S) dependiendo de si se usó el compuesto (R) o (S) de fórmula XII como el material de partida.

Los compuestos de fórmula XI y XII son compuestos disponibles en el comercio o pueden ser preparados mediante el uso de técnicas sintéticas estándar, como se describe con posterioridad en los ejemplos.

Una preparación más preferida de compuesto XIII es la exposición del correspondiente compuesto II de carbazol al compuesto de fórmula XII cuando LG es un grupo hidroxilo. La reacción se lleva a cabo por medio de condiciones de reacción estándar de Mitsunobu, es decir, (E)-1,2-diazenodicarboxilato de dietilo (DEAD), PPh₃ en THF o usando (E)-N¹,N¹,N²,N²-tetrametil-1,2-diazenodicarboxamida (TMAD) y PBu₃ o (trimetil-fosforanilideno)acetonitrilo (CMMP) que se prepara según el protocolo Testsuto, Tsunoda Tett. Lett. 196, 37 (14), 2459-2462, o (tributilfosforanilideno)acetonitrilo (CMBP) en un disolvente anhidro adecuado como tolueno o THF.

Siguiendo una tercera aproximación (Protocolo C), un procedimiento en una etapa, los derivados de piperazina de compuesto de carbazol según la fórmula general I podrían ser obtenidos haciendo reaccionar el derivado de carbazol de fórmula II, el compuesto de fórmula VII que contiene cualquier grupo lábil, adecuadamente, por ejemplo, halógeno como bromo o yodo, o un grupo sulfonilo aromático como un grupo metanosulfonilo o 4-toluenosulfonilo o 3-nitrobencenosulfonilo o 4-nitrobencenosulfonilo, por ejemplo, éster oxiranometílico de ácido (±)-3-nitro-bencenosulfónico, y el derivado de piperazina de fórmula VI. La reacción se lleva a cabo en un medio básico como etanol, THF o ACN en la presencia de una base adecuada, por ejemplo NaH.

ES 2 304 354 T3

El método de preparación de los compuestos de carbazol de fórmula I según el Protocolo V y C tiene la ventaja específica de ser más conveniente y económico, en el sentido de que comprende menos etapas.

Los compuestos de fórmula XI y XII están disponibles en el comercio o se preparan mediante técnicas sintéticas, como se describe con posterioridad en los ejemplos.

Los compuestos intermedios particularmente preferidos de fórmula II, III, IV, IX y XIII para la preparación de un compuesto según la fórmula I se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- (±)-1-Bencil-4-oxiranilmetil-piperazina
- Éster terc-butilico de ácido (S)-4-Oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico
- Éster terc-butilico de ácido (R)-4-Oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico
- (±)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-4-oxiranilmetil-piperazina
- (±)-1-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-4-oxiranilmetil-piperazina
- (±)-1-(4-Fluoro-bencil)-4-oxiranilmetil-piperazina
- 3-Fenil-9H-carbazol
- 3,6-Difenil-9H-carbazol
- (±)-1-Oxiranilmetil-4-(3-fenil-propil)-piperazina
- (±)-1-Oxiranilmetil-4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazina
- (±)-1-(Ciclohexilmetil)-4-(oxiran-2-ilmetil)piperazina
- (±)-1-(4-Fluorofenil)-4-oxiran-2-ilmetil)piperazina
- 3-[4-(Trifluorometil)fenil]-9H-carbazol
- 3-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-9H-carbazol
- (±)-3,6-Dibromo-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol
- 3-Tien-2-il-9H-carbazol
- (±)-3-Cloro-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol
- (±)-1-(Oxiran-2-ilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropil)piperazina
- (±)-3-Nitro-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol
- 3-Nitro-9-[(1E)-3-(3-nitrocarbazol-9-il)propen-1-enil]carbazol.

Los nuevos compuestos intermedios anteriormente mencionados son un aspecto adicional de la presente invención.

Según un procedimiento general adicional, los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en compuestos alternativos de fórmula I, empleando técnicas de interconversión adecuadas como se describe con posterioridad en los ejemplos.

Si los métodos sintéticos generales expuestos con anterioridad no son aplicables para obtener compuesto según la fórmula I y/o intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula I, deberían ser usados métodos adecuados de preparación conocidos por un experto en la técnica. En general, las trayectorias de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula I dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de los intermedios necesarios; nuevamente estos factores serán apreciados por los expertos ordinarios en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden ser aislados en asociación con moléculas de disolvente por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, pueden ser preparadas de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede ser tratada con un ácido adecuado, ya sea puro en una solución adecuada, y la sal resultante puede ser aislada por filtración o por evaporación bajo vacío del disolvente de la reacción. Las sales

por adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas de una manera análoga tratando una solución de compuesto de fórmula I con una base adecuada. Los dos tipos de sales pueden ser formados o interconvertidos usando técnicas de resinas de intercambio iónico.

5 Un aspecto final de la presente invención se refiere a la formulaciones que contienen los compuestos activos según la fórmula I. Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de carbazol de la presente invención son administrados normalmente en la forma de una composición farmacéutica. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable están también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica es conocedor de una completa diversidad
10 de estos compuestos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica. También, la presente invención proporciona compuestos para ser usados como un medicamento. En particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para ser usados como un antagonista de Bax, para el tratamiento de trastornos de mamíferos, particularmente seres humanos asociados con una muerte celular inapropiada, que incluyen trastornos neurodegenerativos, enfermedades asociadas con tractos de poliglutamina, epilepsia, isquemia, infertilidad
15 trastornos cardiovasculares, hipoxia renal, hepatitis y SIDA, ya sea solos o en combinación con otros medicamentos.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convenientemente empleado, pueden ser puestos en la forma de composiciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias, y en esta forma pueden ser empleados como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para un uso oral, o en la forma de soluciones inyectables esterilizadas para una administración parenteral (que incluye el uso subcutáneo). Esas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y estas formas de dosificaciones unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo de forma proporcionada con el intervalo de dosificación diaria prevista
25 que vaya a ser empleado.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de carbazol de esta invención son administrados normalmente en la forma de una composición farmacéutica. Estas composiciones pueden ser preparadas de una manera conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención son administrados en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada dependerá normalmente de un facultativo, considerando las circunstancias relevantes que incluyen el estado que va a ser tratado, la vía de administración escogida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas mediante una diversidad de vías que incluyen la oral, rectal, transdermal, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de suministro prevista, los compuestos son formulados preferentemente como composiciones inyectables o bien orales. Los compuestos para una administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones son presentadas en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación exacta. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales, en las que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas típicas de dosificación unitaria incluyen ampollas o jeringuillas previamente medidas y rellenas con las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En estas composiciones, el compuesto de carbazol es habitualmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) y el resto son diversos vehículos o materiales portadores y adyuvantes de tratamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

50 Las formas líquidas adecuadas para una administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes suspensores y dispersantes, colorantes, sabores y similares.

Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente con almidón lactosa, un agente disgregante como ácido algínico, primogel o almidón de maíz; un lubricante como estearato de magnesio; un adyuvante de flujo como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante como sacarosa o sacarina o un agente para dar sabor como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja.

60 Las composiciones inyectables están basadas en solución salina esterizada inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, el compuesto de carbazol o compuestos de carbazol de fórmula I en estas composiciones es/son normalmente un componente menor, que varía frecuentemente en el intervalo entre 0,05 y 10% en peso, y el resto es el vehículo inyectable y similares.

65 Los componentes anteriormente descritos para una administración oral o composiciones inyectables son meramente representativos. Materiales adicionales así como técnicas de tratamiento y similares se exponen en la Parte 8 de la publicación *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

ES 2 304 354 T3

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

En lo que sigue la presente invención se ilustra por medio de algunos ejemplos que no están concebidos para ser considerados como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas son usadas en lo sucesivo en los ejemplos que se acompañan: min (minuto), h (hora), g (gramo), mmol (milimoles), pf (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitros), ml (mililitros), DCM (diclorometano), TFA (ácido trifluoroacético), ta (temperatura ambiente), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO- d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), THF (tetrahidrofurano), $MgSO_4$ (sulfato de magnesio), $CDCl_3$ (clorformo deuterado), TEA (triethylamina), NaH (hidruro de sodio), nBuLi (n-butil-litio), EtOAc (acetato de etilo), cHex (ciclohexano), Et₂O (diethyl-éter), ACN (acetonitrilo), PetEther (éter de petróleo), $NaCHO_3$ (bicarbonato de sodio), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), dimetilformamida (DMF), K_2O_3 (carbonato de potasio), TMOF (orto-formiato de trimetilo), DAST [trifluoruro de (diethylamino)azufre], DEAD (E)-1,2-diazenodicarboxilato de diethyl), CMMP (trimetil-fosforanilideno)acetonitrilo.

Los intermedios 1-9 descritos a continuación son nuevos. Son particularmente ventajosos para la preparación de los compuestos según la fórmula I particularmente para los compuestos 1-124 ilustrados con posterioridad.

Intermedio 1

(±)-1-Bencil-4-oxiranilmetil-piperazina

A una solución de 2-bromometil-oxirano (2,3 ml, 27,5 mmol) en 40 ml de ACN se añade K_2CO_3 (3,8 g, 27,5 mmol) y una solución de 1-bencil-piperazina (5,81 g, 25 mmol) en 60 ml de ACN. Después de 24 h a ta, la reacción se estima que está completa mediante verificación por TLC (SiO_2 , DCM: MeOH 20:1). La mezcla de reacción se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío. Una cromatografía rápida en una columna de 7 x 15 cm² de SiO_2 usando DCM: MeOH (20:1) como disolvente de elusión y la separación del disolvente proporciona el compuesto del título (4,87 g, 84%) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,34-7,24 (m, 5H), 3,55 (sistema AB, 2H, $h_a = 14,9$ Hz, $J = 13,3$ Hz), 3,11 (m, 1H), 2,76 (dd, 1H, $J = 9,1, 5,1$ Hz), 2,70 (dd, 1 H, $J = 13,2, 6,6$ Hz), 2,53-2,47 (m, 8H), 2,48 (dd, 1H, $J = 5,1, 2,7$ Hz), 2,31 (dd, 1H, $J = 13,2, 6,6$ Hz).

Intermedio 2

Éster terc-butílico de ácido (S)-4-oxiranil-metil-piperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de éster terc-butílico de ácido piperazino-1-carboxílico y éster oxiranilmetílico de ácido (R)-(-)-3-nitro-bencenosulfónico proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 70%.

¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,42 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,57-2,45 (m, 6H), 2,25 (dd, 1H, $J = 13,3, 6,9$ Hz), 1,44 (s, 9H).

96% ee (columna Chiralcel OJ, ta, hexanos: iPrOH (95:5), 210 nM, 0,5 ml/min).

Intermedio 3

Éster terc-butílico de ácido (R)-4-Oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de éster terc-butílico de ácido piperazino-1-carboxílico y éster oxiranilmetílico de ácido (S)-(+)-3-nitro-bencenosulfónico proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 68%.

¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,42 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,57-2,45 (m, 6H), 2,25 (dd, 1H, $J = 13,3, 6,9$ Hz), 1,44 (s, 9H).

96% ee (columna Chiralcel OJ, ta, hexanos: iPrOH (95:5), 210 nM, 0,5 ml/min).

ES 2 304 354 T3

Intermedio 4

(±)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-4-oxiranilmetil-piperazina

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de 1-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina y éster oxiranilmetílico de ácido 3-nitro-bencenosulfónico proporciona, después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 97%.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,25 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J= 2,9 Hz), 6,71 (dd, 1H, J= 9,0, 2,9 Hz), 3,17 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H, J= 13,3, 3,2 Hz), 2,78-2,62 (m, 5H), 2,48 (dd, 1H, J= 5,0, 2,7 Hz), 2,26 (dd, 1H, J= 13,3, 7,0 Hz).

Intermedio 5

(±)-1-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-4-oxiranilmetil-piperazina

- 20 El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de 1-benzo[1,3]dioxo-5-ilmetilpiperazina proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite naranja con un rendimiento de 100%.

25 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 6,82 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H, J= 7, 8,1,5 Hz), 5,97 (s, 2H), 4,07 (dd, 1H, J= 5,4, 5,4 Hz), 3,32 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,66 (dd, 1H, J= 3,6, 1,3 Hz), 2,57 (dd, 1H, J= 13,2, 3,6 Hz), 2,41 (dd, 1H, J= 5,1, 2,7 Hz), 2,34 (s ancho, 8H), 2,17 (dd, 1H, J= 13,2, 6,6 Hz).

Intermedio 6

(±)-1-(4-Fluoro-bencil)-4-oxiranilmetil-piperazina

- 30 El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de éster terc-butílico de ácido 1-(fluorobencil)-piperazina proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 83%.

35 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 3,45 (sistema AB, 2H, $\Delta\alpha = 14,9$, J = 13,3 Hz), 3,07 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H, J= 13,2, 3,6 Hz), 2,60-2,44 (m, 10H), 2,26 (dd, 1H, J = 13,2, 6,7 Hz).

Intermedio 7

3-Fenil-9H-carbazol

- 45 A una solución de 3-bromo-9H-carbazol (0,4 g, 1,6 mmol) en DMF: H_2O (15 ml:2 ml) se añade tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,184 g, 0,1 eq), carbonato de potasio (0,66 g, 3 eq) y ácido fenil-borónico (0,58 g, 3 eq). La mezcla resultante se agita a 80°C durante 4 h. Después de enfriar a ta, se añade DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se inactiva con salmuera. Después de una extracción, secado sobre MgSO_4 y concentración a vacío, el residuo se purifica a través de cromatografía rápida usando PetEter: EtOAc 10:1 como disolvente eluyente para proporcionar el compuesto de título (0,35 g, 1,44 mmol) en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 90%. Pf: 221°C.

50 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,17 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 8,01 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 7,97 (s ancho, 1H), 7,81-7,37 (m, 3H), 7,60-7,30 (m, 7H).

Intermedio 8

3,6-Difenil-9H-carbazol

- 60 El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 7, pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 33%. Pf: 145-147°C.

65 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,32 (d, 2H, J= 1,2 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 6H), 7,50-7,43 (m, 6H), 7,35-7,30 (m, 2H).

ES 2 304 354 T3

Intermedio 9

(±)-1-Oxiranilmetil-4-(3-fenil-propil)-piperazina

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de 1-(3-fenilpropil)-piperazina y éster oxiranilmetílico de ácido 3-nitro-bencenosulfónico proporciona, después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 80%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,23-7,09 (m, 5H), 3,02 (m, 1H), 2,72-2,32 (m, 15H), 2,26 (dd, 1H, J= 13,2,6,8 Hz), 1,82 (m, 2H).

Intermedio 10

(±)-1-Oxiranilmetil-4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazina

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de 1-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazina y éster oxiranilmetílico de ácido 3-nitro-bencenosulfónico proporciona, después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 60%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,07 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,53 (s ancho, 3H), 3,14-2,20 (m, 10H).

Intermedio 11

(±)-1-(Ciclohexilmetil)-4-(oxiran-2-ilmetil)piperazina

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de 1-ciclohexilmetil-piperazina y éster oxiranilmetílico de ácido (-)-3-nitro-bencenosulfónico proporciona, después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 92%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,02 (m, 1H), 2,72-2,32 (m, 10H), 2,26 (dd, 1H, J= 13,2, 6,8 Hz), 2,06 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 1,82 (m, 6H), 1,4 (m, 1H), 1,4 (m, 4H), 0,8 (m, 2H).

Intermedio 12

(±)-1-(4-Fluorofenil)-4-(oxiran-2-ilmetil)piperazina

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de dihidrocloruro de 4-fluorofenil-piperazina y éster oxiranilmetílico de ácido (±)-3-nitro-bencenosulfónico proporciona después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 25%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,97-6,83 (2 d, J= 8,3 Hz, 4H), 3,2 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 8H), 2,50 (dd, 1H, J= 5,0, 2,7 Hz), 2,3 (dd, 1H, J= 13,2, 6,9 Hz).

Intermedio 13

3-[4-(Trifluorometil)fenil]-9H-carbazol

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 7, pero partiendo de ácido 4-trifluorometilfenil-borónico proporciona después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 60%.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 310,0.

Intermedio 14

3-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-9H-carbazol

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 7, pero partiendo de ácido 4-trifluorometilfenil-borónico proporciona después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 97%.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 325,8.

ES 2 304 354 T3

Intermedio 15

(±)-3,6-Dibromo-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol

5 Siguiendo el protocolo A:

A ta a una solución de 3,6-dibromo-9H-carbazol (5,23 g, 16,10 mmol) en TF anhidro (200 ml) se trata con NaH (0,703 g, 16,10 mmol, 55% en aceite mineral) y una solución de éster oxiranil-metílico de ácido (±)-3-nitro-benceno-sulfónico (4,17 g, 16,10 mmol) en THF anhidro (30 ml). Después de 16 horas de agitación a ta la mezcla
10 de reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (200 ml). Una extracción con Et₂O (500 ml + 2 x 250 ml), secado sobre MgSO₄ y evaporación bajo presión reducida proporciona un sólido amarillo. Una cromatografía rápida en una columna de 7 x 27 cm² de SiO₂ usando DCM/éter de Petróleo 1/1) proporciona el compuesto del título (3,65 g, 9,58 mmol) en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 59%.

15 Siguiendo el Protocolo B:

A ta bajo un atmósfera inerte se añade (±)-glicidol (0,129 g, 1,74 mmol, 120 µl) a una solución de 3,6-dibromo-9-H-carbazol (0,565 g, 1,74 mmol) en tolueno anhidro (10 ml). Seguidamente se añade CMMP (que es preparado según el protocolo de Tetsuto, Tsunoda Tett. Lett. 1996,37 (14), 2459-2462) (0,20 g, 1,74 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a ta durante 16 horas. El disolvente se evapora y el compuesto en bruto se purifica por medio de cromatografía rápida usando un dispositivo Biotage y éter de petróleo/DCM (3/1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 60% en forma de un sólido blanco y 5% de (±)-3,6-dibromo-9-[(1E) 3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)propen-1-enil]carbazol en forma de un polvo color gris.

25 *(±)-3,6-Dibromo-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol*

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,11 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 7,55 (dd, 2H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,62 (dd, J = 16,0, 2,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 16,0, 5,1 Hz, 1H), 3,29 (dddd, J = 5,1, 4,0, 2,7, 2,6 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 4,7, 4,0 Hz, 1H), 2,47 (dd, 1H, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H).

30 *(±)-3,6-Dibromo-9-[(1E)-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)propen-1-enil]carbazol*

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,6-8,4 (4H, m), 8,07-7,41 (9H, m), 6,34-6,1 (1H, m), 5,5-5,2 (2H, d, J = 6,0 Hz).

35 FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 687,2.

Intermedio 16

40 *3-Tien-2-il-9H-carbazol*

Baja una atmósfera inerte, una solución de 3-bromo-2-il-9H-carbazol (0,100 g, 0,408 mmol) en NMP desgrasificado (10 ml) se trata con trifetil-arsina (0,025 g, 0,0816 mmol, 0,2 eq), Pd₂dba₃ (0,0187 g, 0,0204 mmol, 5 mol%) y tributil(tien-2-il)estannano (0,167 mg, 0,449 mmol, 1,1 eq). La mezcla resultante se deja agitar durante 20 horas a 80°C. La mezcla de reacción se inactiva con una solución de KF (1M) durante 1 hora. Una extracción con DCM, secado sobre MgSO₄ y evaporación bajo presión reducida proporciona un residuo. Una purificación por HPLC y recristalización en Et₂O proporciona el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un rendimiento de 20%.

50 FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 248,0.

Intermedio 17

55 *(±)-3-Cloro-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol*

El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 15, pero partiendo de 3-cloro-9H-carbazol proporciona después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 78%.

60 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,03 (m, 1H), 7,49-7,25 (m, 6H), 4,62 (dd, 1H, J = 16,0, 2,7 Hz), 4,25 (dd, 1H, J = 16,0, 5,1 Hz), 3,29 (dddd, 1H, J = 5,1, 4,0, 2,7, 2,6 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 4,7, 4,0 Hz), 2,47 (d, 1H, J = 4,7, 2,6 Hz).

65

ES 2 304 354 T3

Intermedio 18

(±)-1-(Oxiran-2-ilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropil)-piperazina

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Intermedio 1, pero partiendo de 1-(3-piperidin-1-ilpropil)piperazina y éster oxiranilmetílico de ácido (±)-3-nitro-bencenosulfónico proporciona después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite color naranja con un rendimiento del 64%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,9 (m, 1H), 2,6-2,1 (m, 20H), 1,61 (m, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,2 (m, 2H).

- 10 FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 268,2.

Intermedio 19

- 15 *(±)-3-Nitro-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol*

Protocolo B (usando DEAD, PPh₃)

- 20 A ta bajo una atmósfera inerte se añade (±)-glicidol (0,018 g, 20 µl, 0,24 mmol) a una solución de 3-nitro-9H-carbazol (0,050 g, 0,24 mmol) en THF anhidro (5 ml). Seguidamente se añade PPh₃ puro (0,126 g, 0,48 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se deja enfriar a 0°C (baño con hielo) y se añade DEAD (0,084 g, 0,48 mmol, 2,0 equiv.) la mezcla de reacción resultante se deja agitar a ta durante 16 horas. El disolvente se evapora y el compuesto en bruto se purifica a través de cromatografía rápida usando un dispositivo Biotage y EtOAc/ciclohexano (1/3) como eluyente para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 95% en forma de un sólido amarillo.

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,20 (d, 1H, J= 2,26 Hz), 8,47-8,40 (m, 1H), 8,34 (dd, 1H, J = 9,04, 2,26 Hz), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 1 H), 4,96 (dd, 1H, J_{AB}= 15,64 Hz, J_{AX}=2,83 Hz), 4,54 (dd, 1H, J_{AB}= 15,64 Hz, J_{AX}=5,84 Hz), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,79 (t, 1H, J= 4,52 Hz), 2,58 (dd, 1H, J= 4,9, 2,64 Hz).

- 30 Protocolo B (Usando CMMP)

- El mismo método empleado en la preparación del intermedio 15 pero partiendo de 3-nitro-9H-carbazol proporciona el compuesto del título con un rendimiento de 50% en forma de un polvo amarillo. Un calentamiento de la mezcla de reacción en THF a 80°C conduce a la formación de 3-nitro-9[(1E)-3-(3-nitrocarbazol-9-il)propen-1-enil]carbazol con un rendimiento de 10%.

- 35 El uso de glicidol (1 equiv.), CMMP (2 equiv.) y 3-nitro-9H-carbazol (2 equiv.) en tolueno a 110°C proporciona 3-nitro-9-[(1E)-3-(3-nitrocarbazol-9-il)propen-1-enil]-carbazol con un rendimiento de 90%.

- 40 *3-Nitro-9-[(1E)-3-(3-nitrocarbazol-9-il)propen-1-enil]carbazol*

- ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,26 (d, 1H, J= 2,26 Hz), 9,15 (d, 1H, J= 2,07 Hz), 8,5-8,24 (m, 4H), 8,09 (d, 1H, J= 9,03 Hz), 8,04 (d, 1H, J= 8,28 Hz), 7,99-7,74 (m, 3H), 7,70-7,45 (m, 2H), 7,44-7,2 (m, 2H), 6,5-6,35 (dt, 1H, J= 13,94 Hz, 6,92 Hz), 5,47 (d, 2H, J= 6,6 Hz)

- 45 FT-MS (APCI) m/z observado en un modo negativo: 461, 0.

Ejemplo 1

- 50 *(±)-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(2-metil-carbazol-9-il)-propan-2-ol*

- A una solución de 2-metil-9H-carbazol (0,5 g, 2,76 mmol) en 10 ml de TF se añade n-BuLi (1,6 M en hexanos, 1,8 ml, 1,1 eq) bajo una atmósfera inerte. Después de 15 min de agitación a ta se añade una solución de intermedio 1 en 4 ml de THF. Después de 16 h a Pa la reacción se estima que está completada mediante verificación por TLC (SiO₂, cHex:EtOAc 80:20) y se inactiva con 10 ml de una solución acuosa saturada de K₂CO₃. La mezcla de reacción se extrae con DCM, se lava con salmuera (10 ml), se seca con MgSO₄ y se concentra a vacío. Una cromatografía rápida en una columna de 2 x 20 cm² usando cHex:EtOAc (80:20) como disolvente de elusión y la separación del disolvente a vacío proporciona el compuesto del título en forma de una espuma. La adición lenta de HCl (10 ml, 1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en EtOH (3 ml) proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (0.39 g) en forma de un polvo beige con un rendimiento de 35%.

pf: 239°C (descomposición).

Análisis para C₂₇H₃₁N₃O·2HCl:

- 65 Calculado: C, 66.66; H, 6.84; N, 8.64;
Encontrado: C, 66.45; H, 6.92; N, 8.51%.

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 2

Éster terc-butílico de ácido ($\pm$)-4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazino-1-carboxílico

5 Se emplea el mismo método que en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol y éster terc-butílico de ácido ($\pm$)-4-oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico (preparado según el procedimiento de Toldy, L. *et al.*, documento WO 97/14685) proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto de título en forma de una espuma amarilla pálida con un rendimiento de 82%.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,45 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 4,37 (d, 2H, J = 5, 3 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,38 (s ancho, 5H), 2,54-2,44 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 3

($\pm$)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

15 A una solución a ta del Ejemplo 2 (3,4 g, 8,30 mmol) en DCM (120 ml) se añade TFA (30 ml). La mezcla resultante se agita a ta durante 30 minutos. Una concentración a vacío proporciona un residuo aceitoso. Una cromatografía rápida en una columna de 7 x 18 cm² de SiO_2 usando DCM: MeOH: TEA (40:5:3) como disolvente de elusión y la separación del disolvente proporciona el compuesto de título (3,12 g, 92%) en forma de una espuma blanca. La adición lenta de HCl (30 ml, 4 eq, 1 M en Et_2O) a una solución del compuesto anterior en EtOH (40 ml) proporciona la sal de hidrócloruro del compuesto del título en forma de cristales color beige con un rendimiento cuantitativo.

25 pf: 245-250°C (descomposición).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}_3\cdot 0,65\text{H}_2\text{O}$:

30 Calculado: C, 57,91; H, 6,73; N, 10,60; Cl, 17,99;
Encontrado: C, 57,93; H, 6,67; N, 10,61; Cl, 18,03%.

Ejemplo 4

Éster terc-butílico de ácido ($\pm$)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

35 Se emplea el mismo método que en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Éster terc-butílico de ácido ($\pm$)-4-oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico e hidruro de sodio proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto de título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 72%. Pf: 90-95°C.

40 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (d, 2H, J= 1,9 Hz), 7,51 (dd, 2H, J= 8,7, 1,9 Hz), 7,32 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,3-4,1 (m, 3H), 3,36 (s ancho, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 5

($\pm$)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

50 Se emplea el mismo método que en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido ($\pm$)-4-[3(3,6-dibromocarbazol-9-il-2-hidroxi-propil)piperazino-1-carboxílico proporciona, después de una cromatografía rápida, la sal de trifluoro-acetato del compuesto de título en forma de un sólido blanca con un rendimiento de 63%.

55 Pf: 133°C.

60 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,84 (s ancho, 2H), 8,46 (d, 2H, J= 1,7 Hz), 7,67-7,58 (m, 4H), 4,43-4,30 (m, 2H), 4,18 (s ancho, 1H), 3,18 (s ancho, 4H), 2,93 (s ancho, 6H).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}\cdot 2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}\cdot 0,13\text{Et}_2\text{O}$.

65 Calculado: C, 40,05; H, 3,46; N, 5,97;
Encontrado: C, 40,43; H, 3,85; N, 6,33%.

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 6

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol

- 5 Se emplea el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol e hidruro de sodio proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 66%. Pf: 70-75°C.

Análisis para C₂₆H₂₇Br₂N₃O:

10

Calculado: C, 56,03; H, 4,88; N, 7,54;
Encontrado: C, 55,81; H, 4,97; N, 7,36%.

15

Ejemplo 7

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol

- 20 Se emplea el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol proporciona el compuesto del título en forma de cristales blancos con un rendimiento de 66%.

pf: 205-210°C (descomposición).

25

Análisis para C₂₆H₂₉N₃O·2HCl·0,4H₂O·0,13EtOAc:

Calculado: C, 64,86; H, 6,74; N, 8,56; Cl, 14,44;
Encontrado: C, 64,74; H, 6,83; N, 8,42; Cl, 14,54%.

30

Ejemplo 8

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

35

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3-bromo-9H-carbazol (preparado según el procedimiento de Smit, K. *et al* Tetrahedron 1992, 48 (36), pág. 7474-7488), éster terc-butílico de ácido (±)-4-oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico e hidruro de sodio proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida con un rendimiento de 62%. fp.: 65-75°C.

40

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,16 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,38 (s ancho, 5H), 2,52 (m, 2H), 2,46 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 2,32 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

45

Ejemplo 9

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

50

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-bromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 63%. Pf: 230-235°C (descomposición).

55

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,39 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,40 (s ancho, 3H), 3,38 (s ancho, 10H).

Ejemplo 10

60

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(2-hidroxi-carbazol-9-il)-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol-2-ol y 2 eq de n-BuLi (según el procedimiento de Albanese, D. *et al* Tetrahedron 1995, 51 (19), pág. 5681-5688) proporciona, después de una cromatografía rápida y recristalización en EtOH, el compuesto del título en forma de un sólido beige con un rendimiento de 30%.

65

pf: 202°C.

ES 2 304 354 T3

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,42 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,34-7,20 (m, 6H), 7,08 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 14,4, 3,6 Hz), 4,15-4,0 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,02-2,34 (m, 10H).

Ejemplo 11

Éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Intermedio 2 e hidruro de sodio proporciona, el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 61%. Pf: 90-100°C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,11 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,38-4,22 (m, 3H), 3,41 (s ancho, 4H), 2,54 (s ancho, 2H), 2,43-2,33 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

96% ee (columna ChiralPak AD, ta, isohexano: EtOH: TEA (90:10:0,1), 240 nM, 1 ml/min).

Ejemplo 12

Éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Intermedio 3 e hidruro de sodio proporciona, el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 62%. fp: 90-100°C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,11 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,38-4,22 (m, 3H), 3,41 (s ancho, 4H), 2,54 (s ancho, 2H), 2,43-2,33 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

98% ee (columna ChiralPak AD, ta, isohexano: EtOH: TEA (90: 10: 0,1), 240 nM, 1 ml/min).

Ejemplo 13

Éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3-bromo-9H-carbazol, Intermedio 2 e hidruro de sodio proporciona el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 61%. Pf: 75-85°C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,16 (d, 1H, J = 1, 8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,46 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,3 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 3H), 3,41 (s ancho, 4H), 2,54 (s ancho, 2H), 2,47-2,34 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

96% ee (columna ChiralPak, ta, isohexano: EtOH: TEA (90:10:0,1), 240 nM, 1 ml/min).

Ejemplo 14

Éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3-bromo-9H-carbazol, Intermedio 3 e hidruro de sodio proporciona el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 64%. Pf: 75-85°C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 11,0 (s ancho, 1H), 9,56 (s ancho, 2H), 8,46 (d, 2H, J = 1, 9 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8, 8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 8,8, 1,9 Hz), 5,92 (s ancho, 1H), 4,40 (s ancho, 3H), 3,56-3,37 (m, 10H).

98% ee (columna ChiralPak, ta, isohexano: EtOH: TEA (90: 10: 0,1), 240 nM, 1 ml/min).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 15

(S)-1-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 98%. Pf: 304-305°C.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11,0 (s ancho, 1H), 9,56 (s ancho, 2H), 8,46 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 8,8, 1,9 Hz), 5,92 (s ancho, 1H), 4,40 (s ancho, 3H), 3,56-3,37 (m, 10H).

96% ee (columna ChiralPak, ta, isohexano: EtOH: TEA (90:10:0,1), 240 nM, 1 ml/min).

15 Ejemplo 16

(R)-1-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

20 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 99%. Pf: 303-304°C.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11,0 (s ancho, 1H), 9,56 (s ancho, 2H), 8,46 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 8,8, 1,9 Hz), 5,92 (s ancho, 1H), 4,40 (s ancho, 3H), 3,56-3,37 (m, 10H).

98% ee (columna ChiralPak, ta, isohexano: EtOH: TEA (90:10:0,1), 240 nM, 1 ml/min).

30 Ejemplo 17

(S)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

35 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3-bromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanca con un rendimiento de 97%. Pf: 77°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,96 (s ancho, 1H), 9,59 (s ancho, 2H), 8,39 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,91 (s ancho, 1H), 4,41 (s ancho, 3H), 3,54-3,36 (m, 10H).

96% ee (columna ChiralPak AD, ta, isohexano: EtOH: TEA (80:20:0,1), 266 nM, 1 ml/min).

45 Ejemplo 18

(R)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

50 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3-bromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 97%. Pf: 70-74°C.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,96 (s ancho, 1H), 9,59 (s ancho, 2H), 8,39 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,91 (s ancho, 1H), 4,41 (s ancho, 3H), 3,54-3,36 (m, 10H).

98% ee (columna ChiralPak AD, ta, isohexano: EtOH: TEA (80:20:0,1), 266 nM, 1 ml/min).

60 Ejemplo 19

(±)-1-[(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-(2-metil-carbazol-9-il)-propan-2-ol

65 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de Intermedio 4 proporciona el compuesto del título en forma de un polvo rosa pálido con un rendimiento de 20%. Pf: 140°C.

ES 2 304 354 T3

Análisis para $C_{26}H_{27}N_3OCl_2 \cdot 2HCl \cdot 0,9H_2O$:

Calculado: C, 56,01; H, 5,57; N, 7,54;
Encontrado: C, 56,02; H, 5,35; N, 7,67%.

Ejemplo 20

(±)-1-[(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-(carbazol-9-il)-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol e Intermedio 4 proporciona el compuesto del título en forma de cristales blancos con un rendimiento de 26%. Pf: 244°C (descomposición).

Análisis para $C_{25}H_{25}N_3OCl_2 \cdot HCl \cdot 1,45 H_2O \cdot 0,16 DCM$:

Calculado: C, 56,96; H, 5,55; N, 7,92;
Encontrado: C, 56,60; H, 5,12; N, 7,89%.

Ejemplo 21

(±)-1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-4-carbazol-9-il)-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol e Intermedio 5 proporciona el compuesto del título en forma de un sólido beige con un rendimiento de 27%. Pf: 170°C (descomposición).

Análisis para $C_{27}H_{29}N_3O_3 \cdot 1,9 HCl \cdot 0,7 H_2O$:

Calculado: C, 61,51; H, 6,21; N, 7,97;
Encontrado: C, 61,38; H, 6,50; N, 7,88%.

Ejemplo 22

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol e Intermedio 6 proporciona el compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 35%. Pf: 251°C (descomposición).

Análisis para $C_{26}H_{28}FN_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

Calculado: C, 61,42; H, 6,34; N, 8,26;
Encontrado: C, 61,21; H, 6,42; N, 8,18%.

Ejemplo 23

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-di-bromo-9H-carbazol, Intermedio 6 e hidruro de sodio proporciona el compuesto del título en forma de cristales blancos con un rendimiento de 60%. Pf: 297°C (descomposición).

Análisis para $C_{26}H_{26}Br_2FN_3O \cdot 2HCl$:

Calculado: C, 48,17; H, 4,35; N, 6,48;
Encontrado: C, 47,91; H, 4,55; N, 6,21%.

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 24

(±)-1-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-(3-fenil-carbazol-9-il)-propan-2-ol

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol, Intermedio 7 e Intermedio 6 proporciona el compuesto del título en forma de cristales blancos con un rendimiento de 40%. Pf: 188°C.

Análisis para $C_{32}H_{32}FN_{30} \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$:

- 10 Calculado: C, 63,78; H, 6,36; N, 6,97;
Encontrado: C, 63,76; H, 6,23; N, 7,02%.

15 Ejemplo 25

(±)-9-(2-Hidroxi-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol-3, 6-dicarbonitrilo

- 20 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dicianocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 63%. Pf: 295°C (descomposición).

Análisis para $C_{21}H_{21}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1,8 H_2O$:

- 25 Calculado: C, 54,27; H, 5,77; N, 15,07;
Encontrado: C, 54,25; H, 6,08; N, 14,98%.

- 30 El éster terc-butílico de ácido 4-[3-(3,6-Dicianocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico (0,38 g, 52%) se obtiene en forma de un sólido amarillo usando el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido 4-oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico (0,20 g, 0,83 mmol), 9H-carbazol-3,6-dicarbonitrilo (0,20 g, 0,92 mmol) (preparado según el procedimiento de Patrick, D. A. *et al* Eur. J. Med. Chem. 1997,32, pág. 781-793) e hidruro de sodio (40 mg, 0,92 mmol).

- 35 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,33 (d, 2H, J= 1,3 Hz), 7,71 (dd, 2H, J= 8,6, 1,3Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,42 (dd, 1H, J= 15,1, 3,1Hz), 4,34 (dd, 1H, J= 15,1, 6,3 Hz), 4,18 (s ancho, 1H), 3,56 (s ancho, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,56-2,36 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

40 Ejemplo 26

(±)-1-(3-Nitrocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

- 45 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-nitrocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un rendimiento de 95%. Pf: 112°C (descomposición).

- 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9,17 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 8,40 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 9,1, 2,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J= 9,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 4,50 (m, 2H), 4,36 (s ancho, 1H), 3,47-3,08 (m, 10H).

- 50 El éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Nitrocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico (0,135 g, 43%) se obtiene en forma de una espuma amarilla usando el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3-nitro-9H-carbazol (0,218 g, 1,03 mmol) (preparado según el procedimiento de Kyziol, J. B. *et al* Tetrahedron 1984,40 (10), pág. 1857-1861), éster terc-butílico de ácido (±)-4-oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico (0,166 g, 0,685 mmol) e hidruro de sodio (0,045 g, 1,027 mmol).

- 60 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9,17 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,40 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 8,34 (dd, 1H, J= 9,1, 2,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8, 3 Hz), 7,57 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 7,33 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 4,50 (m, 2H), 4,36 (s ancho, 1H), 3,47-3,08 (m, 10H).

Alternativamente, podría ser empleado el mismo método que en la preparación del ejemplo 73, pero partiendo de Intermedio 19 y piperazina en EtOH para proporcionar el hidrocloreto del compuesto del título en forma de un compuesto amarillo en un procedimiento en una etapa, con un rendimiento de 98%. Pf: 112°C.

- 65 1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9,17 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,40 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 8,34 (dd, 1H, J= 9,1, 2,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8, 3 Hz), 7,57 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 7,33 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 4,50 (m, 2H), 4,36 (s ancho, 1H), 3,47-3,08 (m, 10H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 27

(±)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3-fenilcarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico terc-butil éster proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 78%. Pf: 120°C.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 7,78-7,76 (m, 4H), 7,70 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,48 (m, 3H), 7,32 (t, 1H, J= 7,3 Hz), 7,22 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 4,40 (m, 3H), 3,42-3,31 (m, 10H).

15 El éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3-fenilcarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico (0,135 g, 35%) se obtiene en forma de una espuma blanca usando el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de Intermedio 7 (0,182 g, 0,75 mmol) y éster terc-butilico de ácido (±)-4-oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico (0,165 g, 0,68 mmol).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 7,78-7,76 (m, 4H), 7,70 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,48 (m, 3H), 7,32 (t, 1H, J= 7,3 Hz), 7,22 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 4,40 (m, 3H), 3,42-3,31 (m, 10H).

20 Ejemplo 28

(±)-1-(2-Hidroxicarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

- 25 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(2-hidroxicarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 10%.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,50 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H, J= 8,3, 1,6 Hz), 4,27 (s ancho, 3H), 2,49 (m, 10H).

35 El éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(2-Hidroxicarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico se obtiene en forma de un aceite que se usa sin purificación usando el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 2-hidroxi-9H-carbazol (0,182 g, 0,75 mmol), 2 eq de n-BuLi (2,2 mL, 1,6 M en Hexanos) (según el procedimiento Albanese, D. *et al* Tetrahedron 1995, 51 (19), pág 5681-5688) y éster terc-butilico de ácido 4-oxiranil-metil-piperazino-1-carboxílico (0,210 g, 0,87 mmol).

40 Ejemplo 29

(±)-1-(3,6-Difenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

- 45 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butilico de ácido 4-[3-(3,6-difenilcarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 88%.

Pf: 270-288°C.

50 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,39 (s, 2H), 7,56 (m, 8H), 7,27 (m, 4H), 7,11 (t, 2H, J= 7,3 Hz), 4,25 (m, 3H), 3,30 (m, 10H).

55 El éster terc-butilico de ácido 4-[3-(3,6-difenilcarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico (0,110 g, 60%) se obtiene en forma de sólido blanco usando el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de Intermedio 8 (0,114 g, 0,36 mmol), éster terc-butilico de ácido (±)-4 oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico (0,079 g, 0,326 mmol) e hidruro de sodio (0,017 g, 0,39 mmol).

60 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,32 (d, 2H, J= 1,2 Hz), 7,73-7,69 (m, 6H), 7,54-7,27 (m, 8H), 4,43 (s ancho, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,34 (s ancho, 4H), 2,45 (s ancho, 4H), 2,02 (s ancho, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 30

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il-propan-2-ol

- 65 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Intermedio 9 e hidruro de sodio proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 35%. Pf: 255°C.

ES 2 304 354 T3

Análisis para $C_{28}H_{31}BrN_3O \cdot 2HCl \cdot 0,7 H_2O$:

Calculado: C, 50,13; H, 5,17; N, 6,26;
Encontrado: C, 50,09; H, 5,54; N, 5,92%.

Ejemplo 31

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 9H-carbazol, Intermedio 9 e hidruro de sodio proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 35%. Pf: 265°C.

Análisis para $C_{28}H_{33}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$:

Calculado: C, 66,01; H, 7,12; N, 8,25;
Encontrado: C, 66,11; H, 7,26; N, 8,27%.

Ejemplo 32

(±)-3,6-Dibromo-9-(2-fluoro-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-2-fluoro-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 61%. Pf: 270°C.

Análisis para $C_{19}H_{29}Br_2FN_3 \cdot 2HCl \cdot 0,5 H_2O$:

Calculado: C, 41,41; H, 4,21; N, 7,62;
Encontrado: C, 41,29; H, 4,17; N, 7,51%.

El éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-2-fluoro-propil]-piperazino-1-carboxílico (0,05 g, 80%) se obtiene en forma de un aceite incoloro a partir de la reacción del Ejemplo 4 (0,100 g, 0,176 mmol) y DAST (100 μ l, 0,763 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C. Una inactivación con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, extracción con DCM, secado sobre $MgSO_4$, cromatografía rápida sobre una columna de 2 x 15 cm^2 de SiO_2 usando DCM:MeOH (100: 1,5) como disolvente de elusión y una concentración vacío proporciona el compuesto anterior.

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,05 (d, 2H, J= 1,9 Hz), 7,50 (dd, 2H, J= 8,7, 1,9 Hz), 7,29 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,93 (dm, 1H, J= 47,3 Hz), 4,85 (m, 0,5H), 4,53-4,46 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,41 (s ancho, 4H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 33

(±)-1-(3-amino-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3-amino-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 61%. Pf: 220°C.

1H RMN ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 10,49 (s ancho, 2H), 9,79 (s ancho, 1H), 8,18 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 8,11 (d, 1H, J= 1,7 Hz), 7,83 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,75 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,88 (s ancho, 1H), 4,44 (s ancho, 3H), 3,49-3,15 (m, 10H).

El éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3-Amino-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico es obtenido a partir de la reducción de éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3-nitrocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico (0,100 g, 0,22 mmol) usando $SnCl_2 \cdot H_2O$ (0,248 g, 1,10 mmol) en EtOH (2 ml) a 70°C durante 2 horas. La adición de una solución acuosa saturada de $NaHO_3$ hasta pH = 7-8, extracción con EtOAc, secado sobre $MgSO_4$ y concentración a vacío proporciona un aceite marrón. Una purificación a través de cromatografía rápida sobre una columna de 2 x 15 cm^2 (SiO_2 , DCM:MeOH (97:3)) proporciona el compuesto anterior en forma de un aceite color naranja con un rendimiento de 58%.

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,97 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,27 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 7,15 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H, J= 8,5, 2,2 Hz), 4,31 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,55-2,40 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 34

(±)-N-9-(2-Hidroxi-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol-3-il]-acetamida

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-acetilamino-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un polvo gris pálido con un rendimiento de 63%. Pf: 180°C (descomposición).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 7,55 (dd, 1H, J= 8,8, 1,8 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,17 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,49 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,64-3,28 (m, 10H), 2,06 (s, 3H).

15 El éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Acetilamino-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico se obtiene a partir de la reacción de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-amino-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico (0,139 g, 0,33 mmol) y ácido acético (21 µl, 0,33 mmol) en presencia de HOBt (0,056 g, 0,36 mmol), EDCI·HCl (0,069 g, 0,36 mmol), TEA (50 µl, 0,33 mmol) en DCM. Una inactivación estándar y tratamiento proporciona el compuesto anterior en forma de una espuma marrón.

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,16 (d, 1H, J= 1,9 Hz), 7,90 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,27 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,13 (m, 1H), 4,30-4,06 (m, 3H), 3,32 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 35

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il-2-fenoxi-etanona

A una solución del Ejemplo 3 (0,200 g, 0,6 mmol) en 25 ml de DCM se añaden TEA (90 µl, 1 eq), EDCI (0,124 g, 1 eq), HOBt (0,087 g, 1 eq) y ácido fenoxi-acético (0,099 g, 1 eq). Después de 12 h de agitación a ta, la reacción se estima que está completada mediante verificación por tlc (SiO₂, DCM:MeOH (95:5)) y se inactiva con 10 ml de agua. La mezcla de reacción se extrae con DCM, se lava con salmuera (5 ml), se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. Una cromatografía rápida sobre una columna de 2,5 x 12 cm² de sílice usando DCM:MeOH (95:5) como disolvente de elusión y la separación del disolvente a vacío proporciona el compuesto del título en forma de una espuma blanca. La adición lenta de HCl (5 ml, 1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM (2 ml) proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título (0,39 g) en forma de un polvo color beige con un rendimiento de 66%.

Pf: 130°C.

40 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,22 (s ancho, 1H), 8,14 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 7,68 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 7,46 (tr, 2H, J= 7,2 Hz), 7,42-7,18 (m, 4H), 6,95-6,89 (m, 3H), 6,00 (s ancho, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,4-3,9 (m, 5H), 3,7-3,1 (m, 8H).

Ejemplo 36

(±)-1-4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-fenil-metanona

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 35 pero partiendo de ácido benzoico proporciona el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 56%. Pf: 153°C.

50 Análisis para C₂₆H₂₇N₃O₂·HCl·1,3 H₂O:

Calculado: C, 65,97; H, 6,51; N, 8,88;

Encontrado: C, 65,96; H, 6,35; N, 8,86%.

55

Ejemplo 37

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-(4-hidroxi-fenoxi)-etanona

60 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 35 pero partiendo de ácido 4-hidroxifenoxi-acético proporciona el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 27%. Pf: 155°C.

65 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,25 (s ancho, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,14 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 4H), 6,80 (d, 2H, J= 8,6 Hz), 6,01 (s ancho, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,11 (s ancho, 2H), 3,52-3,10 (m, 10H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 38

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-(4-hidroxi-fenil)metanona

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 35 pero partiendo de ácido 4-hidroxibenzoico proporciona el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 68%.

Pf: 184°C.

- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,96 (s ancho, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J= 7,7 Hz), 7,61 (d, 2H, J= 8,2 Hz), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,69-6,57 (m, 4H), 5,95 (s ancho, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,30 (m ancho, 3H), 3,47-3,04 (m, 10H).

15 Ejemplo 39

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-metanona

- 20 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 35 pero partiendo de ácido 4-fluorobenzoico proporciona el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 86%.

Pf: 70-80°C.

Análisis para C₂₆H₂₆N₃O₂·HCl·0,5 H₂O·0,1 Et₂O:

- 25
Calculado: C, 65,46; H, 6,11; N, 8,58;
Encontrado: C, 65,27; H, 6,38; N, 8,41%.

30 Ejemplo 40

(±)-1-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol

- 35 A una solución del Ejemplo 3 (0,200 g, 0,6 mmol) en 20 ml de DMF se añadió TEA (100 µl, 1 eq) y cloruro de benceno-sulfonilo (0,114 g, 1 eq). Después de 12 h de agitación a ta la reacción se estimó que estaba completada mediante verificación por tlc (SiO₂, DCM:MeOH (95:5)) y se concentra a vacío. El residuo se recoge en DCM (10 ml), se lava con salmuera (5 ml) y se extrae. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío. Una cromatografía rápida en una columna de 2,5 x 12 cm² de gel de sílice usando DCM:MeOH (95:5) como disolvente de elusión y la separación del disolvente a vacío proporciona el compuesto del título en forma de un polvo blanco. La adición lenta de HCl (4 eq, 1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM (2 ml) proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (0,39 g) en forma de cristales blancos con un rendimiento de a 92%. Pf: 130°C.

- 45 Análisis para C₂₅H₂₇N₃O₃S·HCl·0,5 H₂O:

Calculado: C, 60,66; H, 5,90; N, 8,49;
Encontrado: C, 60,53; H, 5,94; N, 8,34%.

50 Ejemplo 41

(±)-9-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-metoxi-propil]-carbazol

- 55 A una solución del Ejemplo 7 (0,200 g, 0,50 mmol) en 5 ml de TF se añaden NaH (0,068 g, 1,56 mmol) y yoduro de metilo (125 µl, 2,0 mmol). Después de 2 h de agitación a ta, la reacción se estima que está completada mediante verificación por tlc (SiO₂, DCM:MeOH (100:3)) y se inactiva con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 ml). Una extracción con DCM, secado sobre MgSO₄, concentración a vacío, cromatografía rápida en una columna de 2,5 x 12 cm² de gel de sílice usando DCM:MeOH (95:5) como disolvente de elusión y la separación del disolvente a vacío proporciona el compuesto del título en forma de un aceite. La adición lenta de HCl (4 eq, 1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en EtOH (2 ml) proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (0,39 g) en forma de cristales blancos con un rendimiento de 60%. Pf: 272°C.

- 65 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,14 (d, 2H, J= 7,7 Hz), 7,67 (d, 2H, J= 8, 2 Hz), 7,60 (s ancho, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,20 (tr, 2H, J= 7,4 Hz), 4,40 (s ancho, 2H), 4,32 (s ancho, 3H), 3,75-3,10 (m ancho, 8H), 3,04 (s, 3H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 42

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona

5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-2-oxo-propil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 83%. Pf: 175°C.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,31 (s ancho, 2H), 8,48 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 7,59 (dd, 2H, J = 8,8,1,6 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,52 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,25-3,13 (m 8H).

15 El éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-oxo-propil]piperazino-1-carboxílico (0,038 g, 38%) se obtiene en forma de un aceite incoloro mediante una oxidación de Swer del Ejemplo 4 (0,100 g, 0,176 mmol) usando cloruro de oxalilo (20 μl, 0,11 mmol), DMSO (31 μl, 0,44 mmol) y TEA (125 μl, 0,90 mmol) en DCM (1 ml) a 78°C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,09 (d, 2H, J=1,9Hz), 7,51 (dd, 2H, J=8,7, 1,9 Hz), 7,10 (d, 2H, J=8,7Hz), 4,99 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

20 Ejemplo 43

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-metilamino-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

25 A(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-(4-oxiranilmetil-piperazin-1-il)-propan-2-ol (0,110 g, 0,21 mmol) se añade metil-amina (3 ml, 2 M en MeOH). La mezcla resultante se agita durante 16 h a ta. Una concentración a vacío, cromatografía rápida en una columna de SiO₂ de 2 x 14 cm² usando (ACN:(NH₄OH acuoso-25%)) (5:1) como disolvente de elusión proporciona el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 90%. Pf: 65-75°C. La adición lenta de HCl (1 ml, 1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM (2 ml) proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título (0,39 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 35%.

Pf>200°C.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,78 (s ancho, 2H), 8,41 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 8,8, 1,8 Hz), 4,36-2,83 (m, 18H), 2,43 (s, 3H).

40 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-(4-oxiranilmetil-piperazin-1-il)-propan-2-ol (0,118 g, 0,24 mmol) se obtiene después de una cromatografía en una columna de SiO₂ de 2 x 20 cm² DCM:MeOH (97:3) como disolvente de elusión, en forma de un sólido blanco, usando el mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol (0,30 g, 0,92 mmol), (+)-1,4-bis-oxiranilmetil-piperazina (preparada según el procedimiento de Gerzon *et al* J. Med. Farm. Chem. 1959,1, pág. 223) (0,20 g, 1,01 mmol) e hidruro de sodio.

45 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,02 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 7,50 (dd, 2H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,22 (dd, 1 H, J = 14,9,3,9 Hz), 4,13 (dd, 1H, J = 14,9, 5,9 Hz), 4,05 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,00 (m, 1H), 2,71 (t, 1H, J = 4, 5 Hz), 2,65 (ddd, 1H, J = 13, 3,7,4,3,1 Hz), 2,61-2,26 (m, 11H), 2,14 (ddd, 1H, J = 13,3, 8,6, 7,0 Hz).

Ejemplo 44

50 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Intermedio 10 e hidruro de sodio proporciona el compuesto del título en forma de cristales blancos con un rendimiento de 28%. Pf: 196°C (descomposición).

55 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,22 (d, 2H, J = 1, 8 Hz), 7,85 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 4,17 (s ancho, 3H); 3,7 (s ancho, 2H), 3,38 (s ancho, 8H).

60 Ejemplo 45

(±)-1-(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol

65 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Intermedio 11 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas proporciona después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de una espuma blanca. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 35%.

ES 2 304 354 T3

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,45 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J = 8, 7,1,9 Hz), 4,4-4,3 (m, 3H), 3,6-3,0 (m, 11H), 2,9 (s ancho, 1H), 1,8-1,5 (m, 6H), 1,2-0,9 (m, 5H).

Pf: 280°C (descomposición).

Análisis para C₂₆H₃₃Br₂N₃O·2HCl·0,3 H₂O:

Calculado: C, 48,67; H, 5,69; N, 6,55;

Encontrado: C, 48,46; H, 5,98; N, 6,42%.

Ejemplo 46

(±)-1-[(4-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Intermedio 12 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas, proporciona, después una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color marrón claro con un rendimiento de 54%.

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,44 (d, 2H, J = 1,7 Hz), 7,67-7,58 (m, 4H), 7,10 6,95 (m, 4H), 4,6-4,2 (m, 5H), 3,8-3,5 (m, 5H), 3,4-3,0 (m, 4H).

Pf: 230°C (descomposición).

Análisis para C₂₅H₂₄Br₂FN₃O·2HCl·0,5 H₂O:

Calculado: C, 46,68; H, 4,23; N, 6,53;

Encontrado: C, 47,08; H, 4,67; N, 6,50%.

Ejemplo 47

(±)-(Carbazol-9-il)-3-[4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

Una solución del Ejemplo 3 (0,05 g, 0,16 mmol) en 25 ml de TMOF bajo una atmósfera de argón se trata con 2-fluorobenzaldehído (0,06 g, 0,48 mmol) durante 4 horas. Seguidamente se añade triacetoxi-borohidruro de sodio puro (0,103 g, 0,48 mmol). Después de 2 horas de agitación a ta, la mezcla de reacción resultante de inactiva con agua (10 ml). Una extracción con 3 x Et₂O (50 ml), secado sobre MgSO₄ y evaporación bajo presión reducida proporciona un residuo aceitoso. Una cromatografía rápida en una columna de SiO₂ de 2 x 20 cm² usando DCM/MeOH como disolvente de elusión (95/5) proporciona el compuesto del título (0,08 g, 0,19 mmol) en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 60%. Una adición lenta de HCl (4 ml, 1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH (2 ml) proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título.

Pf: 252°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,30-8,27 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,81-7,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,41-7,33 (m, 4H), 4,53 (s ancho, 3H), 4,03 (s ancho, 2H), 3,7-3,0 (m, 10H).

Ejemplo 48

(±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(4-nitrobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de 4-nitrobenzalaldehído y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto de título (0,03 g, 0,07 mmol) en forma de un sólido amarillo con un rendimiento de 20%.

Pf: 213°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,00 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,92 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,40 (tr, 4H, J = 8,15, 7,0 Hz), 7,22 (doblete de t, 2H, J = 7,80, 1,0 Hz), 6,99 (tr, 2H, J = 7,67, 7,38 Hz), 4,53 (s ancho, 3H), 3,60 (s ancho, 2H), 3,4-2,9 (m, 10H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 49

(±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de 4-metoxibenzaldehído y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto de título (0,02 g, 0,04 mmol) en forma de un sólido gris-azul con un rendimiento de 20%.

10 Pf: 220°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 7,90 (d, 2H, J= 8,6 Hz), 7,41 (d, 2H, J= 8,25 Hz), 7,24-7,12 (m, 4H), 7,22 (tr, 2H, J = 7,40 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,13 Hz), 4,20 (s ancho, 3H), 3,90 (s ancho, 2H), 3,4-2,9 (m, 10H).

15 Ejemplo 50

(±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-carbazol-9 il}propan-2-ol

- 20 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de Intermedio 6, Intermedio 13 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas proporciona, después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto de título en forma de un sólido color marrón claro con un rendimiento de 52%.

25 Pf: 237°C (descomposición).

Ejemplo 51

30 *(±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-carbazol-9-il}propan-2-ol*

- 35 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de Intermedio 6, Intermedio 14 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas proporciona, después de una cromatografía Biotage, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto de título en forma de un sólido color marrón claro con un rendimiento de 12%.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,40 (d, 1H, J= 1,28 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 8,76 Hz), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,20-7,03 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,4-4,2 (m, 3H), 4,0 (m, 1H), 3,4-3,0 (m, 11H).

Ejemplo 52

45 *(±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol*

- 50 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de 3-fluorobenzaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,32 mmol) metoxibenzaldehído y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto de título (0,128 g) en forma de un sólido beige con un rendimiento de 95%.

Pf: 154°C (descomposición).

55 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,13 (d, 2H, J= 7, 6 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,46-7,18 (m, 8H), 4,63 (s ancho, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,42-3,12 (m, 12H).

Ejemplo 53

60 *(±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol*

- 65 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de tiofeno-2-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,32 mmol) metoxibenzaldehído y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto de título (0,080 g) en forma de un sólido beige con un rendimiento 61%.

Pf: 248°C (descomposición).

ES 2 304 354 T3

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,63 (m, 3H), 7,43 (tr, 2H, J = 7,4, 7,9 Hz), 7,19 (tr, 3H, J = 7,3 Hz), 7,05 (m, 1H), 4,37 (s ancho, 2H), 4,25 (s ancho, 1H), 3,52-2,93 (m, 12H).

5 Ejemplo 54

(±)-1-(4-Butilpiperazin-1-il)-(3-carbazol-9-il) propan-2-ol

10 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de butanal usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,32 mmol) metoxibenzaldehído y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,017 g) en forma de un sólido color blanco con un rendimiento 15%.

15 Pf: 242°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,42 (tr, 2H, J = 7,2, 8,1 Hz), 7,19 (tr, 2H, J = 7,4 Hz), 4,39 (s ancho, 2H), 4,31 (s ancho, 1H), 3,52-3,01 (m, 12H), 1,6 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,87 (tr, 3H, J = 7,25 Hz).

20

Ejemplo 55

(±)-4-({4-[3-carbazol-9-il-2-hidroxipropil]piperazin-1-il}metil)fenol

25 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de 4-hidroxibenzaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,32 mmol) metoxibenzaldehído y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,085 g) en forma de un sólido color blanco con un rendimiento 63%.

30

Pf: 207°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ

35

Ejemplo 56

(±)-1-[4-(4-terc-Butilbencil)piperazin-1-il]-3-(carbazol-9-il) propan-2-ol

40

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de 4-terc-usando usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,32 mmol) metoxibenzaldehído y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,085 g) en forma de un sólido color blanco con un rendimiento 57%.

45

Pf: 246°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,43 (m, 6H), 7,19 (tr, 2H, J = 7,4 Hz), 4,39 (s ancho, 2H), 4,17 (s ancho, 1H), 3,45-3,28 (m ancho, 12H), 1,27 (s, 9H).

50

Ejemplo 57

(±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)-piperazin-1-il]propan-2-ol

55

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de 3,4-diclorobenzaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,32 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,085 g) en forma de un sólido gris con un rendimiento 56%.

60

Pf: 110°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 7,19 (tr, 2H, J = 7,4 Hz), 4,39 (s ancho, 2H), 4,17 (s ancho, 1H), 3,45-3,20 (m ancho, 12H).

65

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 58

(±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-[4-(metilsulfonil)bencil] piperazin-il]propan-2-ol

5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de 4-(metilsulfonil)benzaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,32 mmol) o y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,091 g) en forma de un sólido color blanco con un rendimiento 59%.

10 Pf: 85°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,6-7,62 (m, 4H), 7,46-7,40 (tr, 2H, J = 8,2 Hz), 7,19 (tr, 2H, J = 7,4 Hz), 4,39 (s ancho, 2H), 4,17 (s ancho, 1H), 3,45-3,20 (m ancho, 12H), 3,18 (s, 3H).

Ejemplo 59

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilmetil) piperazin-il]propan-2-ol

20 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y tiofeno-2-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,21 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,066 g) en forma de un sólido color blanco apagado con un rendimiento 57%.

Pf: 262°C (descomposición).

30 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,54 (d, 2H, J = 1,71 Hz), 7,69-7,57 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (tr, 1H, J = 4,69,3,67 Hz), 4,37 (s ancho, 2H), 4,25 (s ancho, 1H), 3,52-2,93 (m, 12H).

Ejemplo 60

35 *(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-3-ilmetil) piperazin-il]propan-2-ol*

40 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y tiofeno-3-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,21 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,09 g) en forma de un sólido color blanco apagado con un rendimiento 76%.

Pf: 268-271°C (descomposición).

45 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,46 (d, 2H, J = 1,82 Hz), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,28 (d, 1 H, J = 4,64 Hz), 4,4-4,2 (s ancho, 2H), 4,1 (dd, 1H, J = 5,2, 1,7 Hz), 3,52-2,93 (m, 12H).

Ejemplo 61

50 *(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-il]propan-2-ol*

55 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y nicotinaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,21 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,057 g) en forma de un polvo higroscópico con un rendimiento 30%.

60 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,8 (m, 2H), 8,47 (2d, 2H, J = 8,3, 1,8 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,92 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 8,0 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,69-7,57 (m, 3H), 4,4-4,2 (s ancho, 2H), 4,1 (dd, 1H, J = 5,2, 1,7 Hz), 3,52-2,93 (m, 12H).

Ejemplo 62

65 *(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibenzil)piperazin-il]propan-2-ol*

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y 4-metoxibenzaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,21 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto

ES 2 304 354 T3

aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,053 g) en forma de un polvo blanco con un rendimiento 43%.

Pf: 251°C (descomposición).

Ejemplo 63

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-terc-butilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y 4-terc-butil-benzaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,21 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,061 g) en forma de un polvo blanco con un rendimiento 48%.

Pf: 242°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,46 (d, 2H, J= 1,7 Hz), 7,68 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,61-7,58 (dd, 2H, J= 8,7, 1,85 Hz), 7,47 (s ancho, 4H), 4,4-4,2 (s ancho, 3H), 3,52-2,93 (m, 12H), 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 64

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y 4-trifluorometilbenzaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,21 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,058 g) en forma de un polvo amarillo pálido con un rendimiento 44%.

Pf: 243°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,46 (d, 2H, J= 1,7 Hz), 7,88-7,50 (m, 8H), 4,4-4,2 (s ancho, 2H), 4,12 (s ancho, 1H), 3,52-2,93 (m, 12H).

Ejemplo 65

(±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromo-carbazol-9 il)propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y 1, 3-benzodioxol-5-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo Quest 210 (escala de 0,21 mmol) y una purificación Biotage proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,051 g) en forma de un polvo amarillo pálido con un rendimiento 40%.

Pf: 272°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,46 (d, 2H, J= 1,7 Hz), 7,70-7,57 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,046 (s, 2H), 4,4-4,2 (s ancho, 2H), 4,12 (dd, 1H, J= 5,6, 1,8 Hz), 3,52-2,93 (m, 12H).

Ejemplo 66

(±)-(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-3-(3-fenilcarbazol-9-il)-propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de Intermedio 7, Intermedio 11 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de una espuma amarilla. La adición lenta HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto de título (0,066 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento 90%.

Pf: 265-270°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, 2H, J= 7, 67 Hz), 7,78-7,69 (m, 5H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,32 (tr, 1H, J= 7,3 Hz), 7,22 (tr, 1H, J= 7,4 Hz), 4,4-4,3 (m, 3H), 3,6-3,0 (m, 11H), 2,9 (s ancho, 1H), 1,8-1,5 (m, 6H), 1,2-0,9 (m, 5H).

ES 2 304 354 T3

Análisis para $C_{32}H_{39}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,2 H_2O$:

Calculado: C, 67,55; H, 7,55; N, 7,38;

Encontrado: C, 67,61; H, 7,82; N, 7,42%.

Ejemplo 67

(±)-3,6-Dibromo-9-{3-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-2-fluoropropil}-carbazol

Bajo una atmósfera inerte, una solución del Ejemplo 45 (0,10 g, 0,18 mmol) en DCM anhidro (8 ml) se trata con DAST (0,77 mmol). La suspensión resultante se deja calentar hasta t_a. Una verificación mediante TLC (SiO₂, DCM/MeOH (95/5)), muestra la formación de unos pocos compuestos activos o UV y la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (10 ml). Una extracción con DCM (3 x 20 ml), secado sobre MgSO₄ y evaporación del disolvente bajo presión reducida proporciona un aceite. Una purificación en una columna de SiO₂ de 2 x 21 cm² usando éter de petróleo/EtOAc/MeOH (6/1/0,15) como eluyente proporciona el compuesto del título (R_f = 0,2) en forma de un producto principal activo de la reacción. La adición lenta de una solución del compuesto principal anterior (R_f = 0,2) en DCM a una solución de HCl (1M en Et₂O) proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 52%.

Pf: 265-270°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,48 (s, 2H), 7,67 (d, 2H, J = 8, 9 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 51,4 Hz), 4,69 (m, 2H), 3,90-3,10 (m, 10H), 2,97 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 1,85-1,55 (m, 6H), 1,30-1,05 (m, 3H), 1,05-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 68

(±)-9-{3-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-2-fluoropropil}-3-fenil-carbazol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 67 pero partiendo del ejemplo 66 proporciona un compuesto activo UV más polar (R_f = 0,17 usando SiO₂, éter de petróleo/EtOAc/MeOH (6/1/0,15) como disolvente de elusión). La adición lenta de HCl a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 20%.

Pf: 255°C (descomposición).

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 484,2.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) de la forma básica del compuesto del título δ 8,28 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,70 (m, 3H), 7,58-7,42 (m 5H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (ddd, 1H, J = 7,9, 6,4, 1,5 Hz), 5,04 (dm, 1H, J = 47, 5 Hz), 4,67 (ddd, 1H, J = 22,2, 15,7, 4,1 Hz), 4,54 (ddd, 1H, J = 20,3, 15,7, 6,0 Hz), 2,70-2,40 (m, 10H), 2,16 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 1,81-1,60 (m, 5H), 1,49 (m, 1H), 1,31-1,06 (m, 3H), 0,96-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 69

(±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil-N-(4-fluorofenil)piperazino-1-carboxamida

Una solución del Ejemplo 5 (0,20 g, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) se trata con DIEA (80 μl, 1 equiv.) y 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0,06 g, 1 equiv.). La solución resultante se deja agitar durante 4. El disolvente se separa por evaporación. El residuo en bruto se recoge en DCM (5 ml) y se purifica a través de cromatografía rápida sobre SiO₂ usando DCM/MeOH (95/5) como disolvente de elusión. Un subproducto es identificado como 4-fluorofenilcarbamato de (±)-2-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-1-([4-[4(4-fluoroanilino) carbonil]piperazin-1-il]metil)etil (R_f = 0,45), FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 742,4). El compuesto activo UV principal (R_f = 0,41) es identificado como el compuesto del título. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior (R_f = 0,41) en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título (0,125 g) en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 48%.

Pf: 184°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,40 (s ancho, 2H), 7,60 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,34 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,33 (s ancho, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,50-2,90 (m, 8H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 70

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-4-(tien-2-ilsulfonyl)piperazin-1-il]propan-2-ol

Una solución del Ejemplo 5 (0,20 g, 0,43 mmol) en DMF (7 mL) se trata con TEA (60 µl, 1 equiv.) y cloruro de tiofeno-2-sulfonyl (0,078 g, 1 equiv.). La solución resultante se deja agitar durante 2 horas. El disolvente se separa por evaporación. El residuo en bruto se recoge en DCM (5 ml) y se purifica por cromatografía rápida usando DCM/MeOH (95/5) como eluyente. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior purificado en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título (0,233 g, 0,36 mmol) en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 84%.

Pf: 252°C (descomposición).

Análisis para C₂₃H₂₃Br₂N₃O₃S·HCl:

Calculado: C, 42,51; H, 3,72; N, 6,47;
Encontrado: C, 42,26; H, 4,00; N, 6,55%.

Ejemplo 71

(±)-1-[4-(Bencilsulfonyl)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 70 pero partiendo de cloruro de fenil-metano-sulfonyl proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 71%.

Pf: 253°C (descomposición).

Análisis para C₂₆H₂₇Br₂N₃O₃S·HCl:

Calculado: C, 47,47; H, 4,29; N, 6,39;
Encontrado: C, 47,18; H, 4,31; N, 6,32%.

Ejemplo 72

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 5 y 3,4-diclorobenzaldehído proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 77%.

Pf: 287°C (descomposición).

Análisis para C₂₆H₂₅Br₂Cl₂N₃O·2HCl·0,2 H₂O:

Calculado: C, 44,44; H, 3,93; N, 5,98;
Encontrado: C, 44,13; H, 4,08; N, 5,92%.

Ejemplo 73

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

Una solución de Intermedio 15 (1,65 g, 4,33 mmol) y 4-(2-piperazin-1-il-etil)morfolina (2,55 g, 12,79 mmol) en THF anhidro/EtOH absoluto (22,5 ml/22,5 mL) se deja agitar a 60°C durante 18 horas. Los disolventes se evaporan. El residuo se recoge en EtOAc/MeOH/amoníaco acuoso (25%) (8/1,5/0,5) y se purifica en una columna de SiO₂ de 5 x 27 cm² usando EtOAc/MeOH/amoníaco acuoso (25%) (8/1,5/0,5) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 4,22 mmol) en forma de una espuma amarilla pálida con un rendimiento de 97%. La adición lenta de HCl (21,5 ml, 1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH/DCM (100 ml/50 ml) proporciona el hidrocloreto del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Pf: 270°C (descomposición).

ES 2 304 354 T3

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,47 (d, 2H, J= 1,9 Hz), 7,72 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,60 (dd, 2H, J= 8,7,1,9 Hz), 4,42 (s ancho, 3H), 3,88 (s ancho, 4H), 3,75-2,80 (m, 18H).

Análisis para C₂₅H₃₂Br₂N₄O₂·3HCl:

Calculado: C, 43,53; H, 5, 11; N, 8,12;
Encontrado: C, 43,36; H, 5,29; N, 8,06%.

Ejemplo 74

(±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(3-tien-2-il-carbazol-9-il)propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de Intermedio 16, Intermedio 6 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas proporciona después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido color verde gomoso con un rendimiento 62%.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 500,4.

Ejemplo 75

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-{4-[3,4-dietoxifenil)sulfonyl]piperazin-1-il}propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 70 pero partiendo de cloruro de 3,4-dimetoxibenceno-sulfonyl proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido color beige (0,117 g) con un rendimiento de 84%.

Pf: 267°C (descomposición).

Análisis para C₂₇H₂₉Br₂N₃O₅S·HCl:

Calculado: C, 46,07; H, 4,30; N, 5,97;
Encontrado: C, 45,95; H, 4,40; N, 5,88%.

Ejemplo 76

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dicloro-9H-carbazol, Intermedio 11 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas proporciona, después de una cromatografía rápida el compuesto del título (activo UV, R_f = 0,25 usando DCM/MeOH (100/5) como eluyente) en forma de una espuma blanca. La adición lenta HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 71%.

Pf: 302°C (descomposición).

Análisis para C₂₆H₃₃Cl₂N₃O·20HCl·0,3 H₂O:

Calculado: C, 56,49; H, 6,49; N, 7,60;
Encontrado: C, 56,48; H, 6,52; N, 7,60%.

Ejemplo 77

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-diclorocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil]-piperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dicloro-9H-carbazol y éster terc-butílico de ácido (±)-4-oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 74%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,90 (d, 2H, J= 1,32 Hz), 7,39-7,34 (m, 4H), 4,32-4,07 (m, 3H), 3,35 (s ancho, 4H), 2,52-2,22 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 78

(±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de Ejemplo 77 proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 71%.

Pf: 305°C (descomposición).

- 10 Análisis para $C_{19}H_{21}Cl_2Br_2N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,3 H_2O$:

Calculado: C, 50,18; H, 5,19; N, 9,24;
Encontrado: C, 50,06; H, 5,15; N, 9,12%.

15

Ejemplo 79

Éster terc-butílico de ácido (+)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-oxopropil]-piperazino-1-carboxílico

- 20 A -78°C, una solución de cloruro de oxalilo (200 µl, 2,34 mmol) en DCM anhidro (20 ml) es tratada con DMCO anhidro (310 µl, 4,37 mmol). Después de 15 minutos de agitación a -78°C, se añade gota a gota una solución del Ejemplo 4 (1,0 g, 1,76 mmol) DCM anhidro (5 mL). La mezcla resultante se deja agitar 40 minutos a -78°C y se añade TEA pura (1250 µl). Después de 10 minutos la mezcla de reacción se deja calentar a -30°C. Después de 1 hora de agitación a -30°C, la mezcla de reacción se inactiva con agua (50 ml) una extracción con DCM (3 x 100 ml), secado sobre $MgSO_4$ y evaporación bajo presión reducida proporciona un aceite amarillo. Una cromatografía rápida sobre una columna de SiO_2 de 4 x 21 cm² usando una mezcla de $Et_2O/MeOH$ (100/1) y seguidamente (100/3) como eluyente proporciona el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (0,804 g, 1,42 mmol) con un rendimiento de 81%.

- 30 ¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J= 1,9 Hz), 7,52 (dd, 2H, J= 8,6,1,9), 7,12 (d, 2H, J= 8,6), 5,00 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 80

35

(±)-3,6-Dibromo-9-(2,2-difluoro-3-piperazin-1-ilpropil)-carbazol

- El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2,2-difluoropropil]-piperazino-1-carboxílico proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 71%.

40

Pf: 305°C (descomposición).

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 488,0

45

Preparación de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2,2-difluoropropil]-piperazino-1-carboxílico

- 50 Se añade DAST (100 µl, 0,76 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-oxopropil]-piperazino-1-carboxílico (0,100 g, 0,18 mmol) en DCM anhidro (4 ml) a ta. La mezcla resultante se deja agitar durante 21 horas y se inactiva con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml). Un extracción con DCM (3 x 40 ml), secado sobre $MgSO_4$ y evaporación bajo presión reducida proporciona un aceite marrón. Una cromatografía rápida en una columna de SiO_2 de 2 x 21 cm² usando $DCM/MeOH$ (100/1,5) como eluyente proporciona el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

55

¹H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,09 (d, 2H, J= 1,9 Hz), 7,53 (dd, 2H, J= 8,7,1,9 Hz), 7,42 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,67 (t, 2H, J= 13,0 Hz), 3,47 (m, 4H), 2,64 (t, 2H, J= 13,0 Hz), 2,49 (s ancho, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 81

60

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-feniletíl)piperazin-1-il]propan-2-ol

- 65 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y fenil-acetaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et_2O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido beige con un rendimiento de 62%.

ES 2 304 354 T3

Pf: 264°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,39 (d, J = 1, 88 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,54 Hz, 1H), 7,71 (tr, J = 9,04, 9,42 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,67, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (tr, J = 7,91, 7,54 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 6H), 4,42 (s ancho, 3H), 4,03-3,07 (m, 14H).

Ejemplo 82

10 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 2,3-dihidro-1,4-dihidro-1,4-benzodioxino-6-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido beige con un rendimiento de 49%.

Pf: 230°C (descomposición).

20 ¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (br s, 1 H), 8,19 (d, 1H, J = 7,54 Hz), 7,71 (tr, 2H, J = 9,04, 9,42 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 8,67, 1,9 Hz), 7,45 (tr, 1H, J = 7,91, 7,54 Hz), 7,24 (tr, 1H, J = 7,53 Hz), 7,14 (br s, 1H), 7,02 (br s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 7,91 Hz), 4,39 (br s, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,015 (s, 2H), 4,49-3,3,27 (m, 12H).

Ejemplo 83

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluorobencil)-piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 4-fluorobenzaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido beige con un rendimiento de 67%.

35 Pf: 267°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J = 1,88 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 7,54 Hz), 7,73-7,67 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H, J = 8,67, 1,9 Hz), 7,45 (tr, 1H, J = 7,91, 7,54 Hz), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,14 (s ancho, 1H), 4,40 (s ancho, 3H), 3,64-3,28 (m, 12H).

Ejemplo 84

45 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil) piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 3,4-diclorobenzaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 52%.

Pf: 183°C (descomposición).

55 ¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J = 1, 88 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 7,54 Hz), 7,88 (s ancho, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,57 (dd, 2H, J = 8, 67, 1,9 Hz), 7,45 (tr, 1H, J = 7,91, 7,54 Hz), 7,21 (tr, 1H, J = 7,53, 7,0 Hz), 4,40 (s ancho, 3H), 3,64-3,28 (m, 12H).

Ejemplo 85

60 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-[4-difluorometoxibencil]piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 Y 4-difluorometoxibenzaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 37%.

ES 2 304 354 T3

Pf: 184°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J= 1,88 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 7,54 Hz), 7,77-7,66 (m, 4H), 7,57 (dd, 1H, J= 8,67, 1,9 Hz), 7,45 (tr, 1H, J= 7,91, 7,54 Hz), 7,21 (m, 4H), 4,40 (s ancho, 3H), 3,64-3,28 (m, 12H).

Ejemplo 86

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[(ciclohexilmetil)-piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y ciclohexanocarboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 48%.

Pf: 271°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,39 (d, 1H, J= 1,88 Hz), 8,20 (d, 1H, J= 7,54 Hz), 7,74-7,68 (tr, 2H, J= 9,42, 8,66 Hz), 7,57 (dd, 1H, J= 8,17, 1,88 Hz), 7,48 (tr, 1H, J= 7,54 Hz), 7,22 (tr, 1H, J= 7,54, 7,16 Hz), 5,35 (d, 1H, J= 51,4 Hz), 4,69 (m, 2H), 3,90-3,10 (m, 10H), 2,97 (d, 2H, J= 5,1 Hz), 1,85-1,55 (m, 6H), 1,30-1,05 (m, 3H), 1,05-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 87

(±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 49%.

Pf: 199°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,39 (d, 1H, J= 1,88 Hz), 8,20 (d, 1H, J= 7,54 Hz), 7,68 (m, 2H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,046 (s, 2H), 4,4-4,2 (s ancho, 2H), 4,12 (dd, 1H, J= 5,6, 1,8 Hz), 3,52-2,93 (m, 12H).

Ejemplo 88

(+)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 4-metoxibenzaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 68%.

Pf: 212°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J= 1,88 Hz), 8,20 (d, 1H, J= 7,54 Hz), 7,68 (m, 2H), 7,57-7,44 (m, 4H), 7,24 (tr, 1H, J= 7,53, 7,16 Hz), 6,9 (d, 2H, J= 8,28 Hz), 4,4-4,2 (s ancho, 2H), 4,12 (dd, 1H, J= 5,6, 1,8 Hz), 3,52-2,93 (m, 15H).

Ejemplo 89

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 4-trifluorometilbenzalaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 61%.

ES 2 304 354 T3

Pf: 177°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,38 (s ancho, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 7,54 Hz), 7,80-7,65 (m, 6H), 7,57-7,44 (d, 1H, J = 8,67 Hz), 7,50-7,44 (tr, 1H, J = 7,54 Hz), 7,20 (tr, 1H, J = 7,54, 7,16 Hz), 4,4-4,2 (s ancho, 3H), 3,52-2,93 (m, 12H).

Ejemplo 90

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,5-diclorobencil) piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 3,5-diclorobenzaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 55%.

Pf: 259°C. (Descomposición)

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J = 1,88 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 7,54 Hz), 7,72-7,65 (m, 4H), 7,57 (dd, 2H, J = 8,67, 1,9 Hz), 7,45 (tr, 1H, J = 7,91, 7,54 Hz), 7,21 (tr, 1H, J = 7,53, 7,0 Hz), 4,40 (s ancho, 3H), 3,64-3,28 (m, 12H).

Ejemplo 91

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-terc-butilbencil) piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 4-terc-butilbenzaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 49%.

Pf: 250°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (s ancho, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 7,54 Hz), 7,72-7,65 (tr, 2H, J = 8,66 Hz), 4H), 7,57-7,44 (m, 6H), 7,21 (tr, 1H, J = 7,53, 7,0 Hz), 4,40 (s ancho, 3H), 3,64-3,28 (m, 12H), 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 92

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furilmetil) piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 2-furaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un rendimiento de 34%.

Pf: 248°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (s ancho, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 7,92 Hz), 7,79 (s ancho, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,47 (tr, 1H, J = 7,54, 7,16 Hz), 7,22 (tr, 1H, J = 7,53, 7,16 Hz), 6,68 (s ancho, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 4,40 (s ancho, 3H), 3,64-3,28 (m, 12H).

Ejemplo 93

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 5-metil-2-furaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 67%.

Pf: 240°C (descomposición).

ES 2 304 354 T3

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,38 (s ancho, 1H), 8,19 (d, 1H, J= 7,92 Hz), 7,66 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,47 (tr, 1H, J= 7,54, 7,16 Hz), 7,22 (tr, 1H, J= 7,53, 7,16 Hz), 6,68 (s ancho, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 4,40 (s ancho, 3H), 3,64-3,28 (m, 12H), 2,26 (s, 3H).

5 Ejemplo 94

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-4-(2-piridin-ilmetil) piperazin-1-il]propan-2-ol

10 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y piridin-2-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido beige pálido con un rendimiento de 68%.

15 Pf: 240°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,71 (d, 1H, J= 4,15 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J= 7,54 Hz), 8,09 (tr, 1H, J= 7,54, 7,16 Hz), 7,74 (m, 3H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,47 (tr, 1H, J= 7,54 Hz), 7,22 (tr, 1H, J= 7,53, 7,16 Hz), 20 4,40 (s ancho, 3H), 4,12 (s ancho, 2H), 3,64-3,28 (m, 10H).

Ejemplo 95

25 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-piridin-ilmetil)pieprazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y nicotinaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 73%.

Pf: 183°C (descomposición).

35 ¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, J= 4,9 Hz), 8,50 (d, 1H, J= 7,91 Hz), 8,38 (d, 1 H, J= 1,13 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 7, 92 Hz), 7,90 (tr, 1H, J= 6,79, 6,4 Hz), 7,70 (m, 2H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,20 (tr, 1H, J= 7,53, 7,16 Hz), 4,41-4,29 (s ancho, 7H), 3,64-3,28 (m, 8H).

40 Ejemplo 96

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-piridin-ilmetil) piperazin-1-il]propan-2-ol

45 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y isonicotinaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido beige pálido con un rendimiento de 87%.

50 Pf: 170°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,87 (m, 2H), 8,39 (d, 1H, J= 1,89 Hz), 8,21 (d, 1H, J= 7,91 Hz), 7,99 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,47 (tr, 1H, J= 7,53 Hz), 7,20 (tr, 1H, J= 7,53, 7,16 Hz), 4,41-4,29 (s ancho, 7H), 3,64-3,28 (m, 8H).

55 Ejemplo 97

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(quinolin-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

60 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y quinolino-2-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido color naranja con un rendimiento de 67%.

Pf: 167°C (descomposición).

ES 2 304 354 T3

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,70-7,6 (m, 10H), 7,6-7,4 (m, 2H), 7,20 (tr, 1H, J= 7,53,7,16 Hz), 4,41-4,29 (s ancho, 5H), 3,64-3,28 (m, 10H).

5 Ejemplo 98

(±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-4-(2-furil-4-bromometil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 4-bromo-2-furaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido beige con un rendimiento de 68%.

15 Pf: 245°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J= 1,88 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 7,53 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H, J= 8,8,2,0 Hz), 7,47 (tr, 1 H, J = 7,15 Hz), 7,20 (tr, 1H, J= 7, 54,7,16 Hz), 6,83 (s, 1H), 4,39 (s ancho, 2H), 4,09 (m, 6H), 3,62-3,10 (m ancho, 7H).

20

Ejemplo 99

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(1-naftilmetil)-piperazin-1-il]propan-2-ol

25

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 1-naftaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 25%.

30

Pf: 185°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,38 (m, 2H), 8,19 (d, 1H, J= 7,54 Hz), 8,03 (s ancho, 2H), 7,8-7,44 (m, 8H), 7,20 (tr, 1H, J= 7,54, 7,16 Hz), 4,39-3,0 (m ancho, 15H).

35

Ejemplo 100

(±)-1-{4-[(6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-piperazin-1-il}-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

40

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 6-bromo-1, 3-dioxol-5-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 58%.

45

Pf: 265°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J= 1,89 Hz), 8,20 (d, 1H, J= 7,91 Hz), 7,70 (tr ancho, 2H), 7,56 (dd, 1H, J= 8,8, 1,7 Hz), 7,49 (tr, 1H, J= 7,54 Hz), 7,38 (s ancho, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (tr, 1H, J= 7,54 Hz), 6,11 (s, 2H), 4,40 (s ancho, 3H), 4,09 (s ancho, 5H), 3,62-3,14 (m, 7H).

50

Ejemplo 101

55

(±)-1-{4-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-piperazin-1-il}-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y 6-cloro-1, 3-dioxol-5-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 82%.

60

Pf: 273°C (descomposición).

65

¹H RMN (DMSO-d₆ + CD₃OD, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H, J= 1,89 Hz), 8,20 (d, 1H, J= 7,91 Hz), 7,70 (tr ancho, 2H), 7,56 (dd, 1H, J= 8,8,1,7 Hz), 7,49 (tr, 1H, J= 7,54 Hz), 7, 38 (s ancho, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (s ancho, 2H), 6,11 (s, 2H), 4,40 (s ancho, 3H), 4,09 (s ancho, 5H), 3,62-3,14 (m, 7H)

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 102

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-4-(4-fluorobencil)-piperazin-1-il]propan-2-ol

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 73 pero partiendo de Intermedio 17 y 1-(4-fluorobencil)piperazina proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 27%.

Pf: 258,3°C (descomposición).

10

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,26 (d, 1H, J= 1,88 Hz), 8,19 (d, 1H, J= 7,54 Hz), 7,73-7,61 (m, 4H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 4,40 (s ancho, 2H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,46-3,30 (m, 12H).

15 Ejemplo 103

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

- 20 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 73 pero partiendo del Intermedio 17 proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 57%.

Pf: 250,7°C (descomposición).

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,26 (d, 1H, J= 1,84 Hz), 8,20 (d, 1 H, J = 7,53 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (tr, 2H, J = 7,53,7,14 Hz), 4,42 (s ancho, 3H), 3,88 (s ancho, 4H), 3,75-2,80 (m, 18H).

Ejemplo 104

- 30 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propan-2-ol

- 35 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo de 3,6-dibromo-9H-carbazol, Intermedio 18 e hidruro de sodio y calentando a 60°C durante 16 horas proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de una espuma blanca. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de un sólido beige con un rendimiento de a 53%.

Pf: 267°C (descomposición).

- 40 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,45 (d, 2H, J= 1,9 Hz), 7,68 (d, 2H, J= 8,8 Hz), 7,60 (dd, 2H, J= 8,7, 1,9 Hz), 4,4-4,3 (m, 3H), 3,5-2,6 (m, 18H), 1,9 (m, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,3 (m, 2H).

Ejemplo 105

45

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)propan-2-ol

- 50 Una solución de NaH (0,026 g, 0,60 mmol, 55% en aceite mineral) se añade a una solución de 3-cloro-9H-carbazol (0,100 g, 0,50 mmol) en THF anhidro (5 ml). Después de 30 minutos de agitación a ta se añade una solución de éster oxiranilmetílico de ácido(±)-3-nitro-bencenosulfónico en THF anhidro (0,5 ml). Después de 90 minutos de agitación a ta se añade seguidamente una solución de 1-ciclohexil-piperazina (0,25 g, 1,50 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla resultante se deja agitar a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactiva con salmuera (15 ml) y se extrae con Et₂O (50 ml + 2 x 25 ml). Después de secar sobre MgSO₄ y una evaporación bajo presión reducida, el compuesto en bruto se purifica a través de cromatografía rápida en una columna de SiO₂ de 3 x 24 cm² usando EtOAc/MeOH (8/1) y (4/1) como eluyente. una solución del compuesto anterior purificado (0,088 g, 0,21 mmol, 41%) se trata con HCl (1 M en Et₂O) para proporcionar el hidrocloreuro del compuesto del título (0,085 g, 0,17 mmol) en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 34%.

Pf: 316°C (descomposición).

60

¹H RMN (DMSO-d₆ + MeOH-d₄ (35:1), 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H, J = 2, 0 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,74 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,48 (dd, 1 H, J = 7,9, 7,5 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 7,9, 7,5 Hz), 4,42 (s ancho, 3H), 4,20-3,10 (m, 11H), 2,06 (d ancho, 2H, J= 9,4 Hz), 1,81 (d ancho, 2H, J= 12,1 Hz), 1,59 (d ancho, 1H, J= 11,7 Hz), 1,50-1,00 (m, 5H).

65

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 106

(+)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetil) piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 47 pero partiendo de Ejemplo 9 y quinolino-4-carboxaldehído usando un sintetizador paralelo de Radley (escala de 0,21 mmol) y una purificación paralela rápida (dispositivo ISCO) proporciona un compuesto aceitoso. La adición lenta de HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en MeOH proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 73%.

Pf: 192°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + C₃OD, 300 MHz) δ 9,221 (d, 1H, J= 5,28 Hz), 8,53 (d, 1H, J= 8,29 Hz), 8,37 (s ancho, 2H), 8,19 (d, 1H, J= 7,53 Hz), 8,07 (m, 2H), 7,89 (tr, 1H, J= 7,54 Hz), 7,71 (tr, 2H, J = 9,05, 8,66 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,67 Hz), 7,46 (tr, 1H, J = 7,54 Hz), 7,24 (tr, 1H, J= 7,54, 7,16 Hz), 4,99 (s ancho, 5H), 3,48-2,93 (m, 10H).

Análisis para C₂₉H₂₉BrN₄O·12HCl·2,1 H₂O:

Calculado: C, 54,41; H, 5,54; N, 8,75;

Encontrado: C, 54,45; H, 5,41; N, 8,64%:

Ejemplo 107

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Clorocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil]-3,5-dimetilpiperazino-1-carboxílico

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 73 pero partiendo de Intermedio 17 y éster terc-butílico de ácido 3,5-dimetilpiperazino-1-carboxílico proporciona, después de una cromatografía rápida, el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de a 85%.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,13-7,92 (m, 2H), 7,58-7,35 (m, 3H), 7,34-7,16 (m, 2H), 4,43-4,21 (m, 2H), 4,17-3,94 (1H, m), 3,9-3,6 (m, 1H), 3,51 (s ancho, 1H), 2,8-2,36 (m, 4H), 1,72-1,49 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,05-0,8 (m, 6H).

Ejemplo 108

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-diclorocarbazol-9-il)acetona

A -78°C, una solución de cloruro de oxalilo (28 µl, 0,328 mmol) en DCM anhidro (2 ml) es tratada con DMCO anhidro (43 µl, 0,613 mmol). Después de 15 minutos de agitación a -78°C, se añade gota a gota una solución del Ejemplo 76 (0,078 g, 0,164 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml). La mezcla resultante se deja agitar 40 minutos a -78°C y se añade TEA pura (125 µl). Después de 10 minutos la mezcla de reacción se deja calentar a -30°C. Después de 1 hora de agitación a -30°C, la mezcla de reacción se inactiva con agua (15 ml) una extracción con DCM (3 x 25 ml), secado sobre MgSO₄ y evaporación bajo presión reducida proporciona un aceite amarillo. Una cromatografía rápida sobre una columna de SiO₂ de 3 x 25 cm² usando una mezcla de DCM/MeOH (100/5) y seguidamente (100/3) como disolvente de elusión proporciona el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (0,845 g) con un rendimiento de 58%. Se añade lentamente HCl (1 M en Et₂O) a una solución del compuesto anterior en DCM para proporcionar la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Pf: 220°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + MeOD-d₄ (35:1), 300 MHz) δ 8,34 (s ancho, 2H), 7,60 (d, 2H, J= 8,7Hz), 7,48 (d ancho, 2H, J= 8,7 Hz), 5,55 (s ancho, 2H), 4,31 (s ancho, 2H), 3,60 (s ancho, 2H), 3,32 (s ancho, 6H), 2,96 (s ancho, 2H), 1,90-1,53 (m, 6H), 1,31-1,07 (m, 3H), 1,03-0,84 (m, 2H).

Ejemplo 109

(±)-1-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)acetona

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 108 pero partiendo de Ejemplo 45 proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 64%.

Pf: 261°C (descomposición).

ES 2 304 354 T3

Análisis para $C_{26}H_{31}Br_2N_3O \cdot 2CHCl \cdot 0,7 H_2O$:

Calculado: C, 48,27; H, 5,36; N, 6,50;
Encontrado: C, 48,29; H, 5,50; N, 6,47%:

Ejemplo 110

(±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 73 pero partiendo de (±)-3,6-dicloro-9-(oxiran-2-ilmetil)-9H-carbazol proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 30%.

Pf: 253°C (descomposición).

Análisis para $C_{22}H_{32}Cl_2N_4O_2 \cdot 3HCl \cdot 0,3 H_2O$:

Calculado: C, 49,53; H, 5,92; N, 9,24;
Encontrado: C, 49,56; H, 5,91; N, 9,19%:

Ejemplo 111

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3-fenilcarbazol-9-il)acetona

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 108 pero partiendo de Ejemplo 68 proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 76%.

Pf: 231°C (descomposición).

Análisis para $C_{32}H_{37}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,4 H_2O$:

Calculado: C, 68,66; H, 7,17; N, 7,51;
Encontrado: C, 68,69; H, 7,01; N, 7,47%:

Ejemplo 112

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 105 pero partiendo de 3-bromo-9H-carbazol y 4-(2-piperazin-1-iletal)morfolina proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 38%.

Pf: 248°C (descomposición).

1H RMN (DMSO- d_6 + MeOD- d_4 (35:1), 300 MHz) δ 8,11-7,96 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,31-7,18 (m, 1H), 5,50 (s ancho, 2H), 4,34 (dd, 2H, J= 4, 90, 2,26 Hz), 4,25-4,14 (m, 1H), 2,97-2,69 (m, 3H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,87 (t, 1H, J= 10,36 Hz), 1,55 (t, 1H, J= 10, 17 Hz), 0,99 (dd, 6H, J= 5,84, 0,94 Hz)

Ejemplo 113

(±)-1-(3-Cloro-carbazol-9-il)-3-(3,5-dimetilpiperazino-1-il)propan-2-ol

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 73 pero partiendo de Intermedio 17 y 2,6-dimetilpiperazina proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido color beige con un rendimiento de 99%.

Pf: 65°C (descomposición).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 114

(±)-1-3-Clorocarbazol-9-il)-3-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-ol

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de Ejemplo 107 proporciona el compuesto del título con un rendimiento de 84% en forma de un polvo color beige.

Pf: 204°C (descomposición).

10

Ejemplo 115

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina

- 15 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butilico de ácido(±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-aminopropil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título con un rendimiento de 99% en forma de un aceite incoloro. La adición lenta de HCl (1 M) a una selección del compuesto anterior en DCM proporciona el compuesto del título como una sal de hidrocloreuro en forma de un polvo color beige.

- 20 Pf: 236°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + MeOD-d₄ (35:1), 300 MHz) δ 8,45 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 7,71 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,59 (dd, 2H, J= 8,7, 1,5 Hz), 4,59 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,80-2,45 (m, 6H).

- 25 El éster terc-butilico del ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-aminopropil]-piperazino-1-carboxílico es obtenido a partir del tratamiento de una solución del Ejemplo 79 (0,05 g, 0,088 mmol) en THOF anhidro (1 ml) con amoníaco (1,8 ml, 0,5 M en 1,4-dioxano). La mezcla resultante se agita a 60°C durante 3 horas y seguidamente a 10°C se añaden MeOH (2 ml) y NaBH₄ (0,12 g). Después de 15 horas de agitación a ta la mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (15 ml), y se extrae con Et₂O (3 x 25 ml). Después de secar sobre MgSO₄ y una evaporación bajo presión reducida se purifica el compuesto del título a través de una cromatografía rápida en una columna de SiO₂ de 2 x 20 cm² usando EtOAc/MeOH/NH₃ (25% acuoso) (100/10/1,25) como eluyente para proporcionar éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-aminopropil]-piperazino-1-carboxílico (0,029 g, 0,051 mmol, 58% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

- 35 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,09 (d, 2H, J= 1,9 Hz), 7,52 (dd, 2H, J= 8,7, 1,9 Hz), 7,34 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 4,25 (dd, 1H, J= 14,7, 4,5 Hz), 4,11 (dd, 1H, J= 14,7, 7,9 Hz), 3,51 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 2,37 (m, 6H), 1,46 (br. s, 2H), 1,43 (s, 9H).

40 Ejemplo 116

(±)-N-Bencil[2-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-1-(piperazin-1-ilmetil)etil]amina

- 45 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 3 pero partiendo de éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-bencilaminopropil]-piperazino-1-carboxílico proporciona el compuesto del título con un rendimiento de 85% en forma de un aceite incoloro. La adición lenta de HCl (1 M) a una solución del compuesto anterior en DCM proporciona la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de una sal de hidrocloreuro en forma de un polvo color beige.

- 50 Pf.: 218°C (descomposición).

¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,52 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 7,74 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,66 (dd, 2H, J= 8,7, 1,5 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 5,00 (dd, 1H, J= 15,1, 4,9 Hz), 4,84 (dd, 1H, J= 15,1, 8,9 Hz), 4,30 (s ancho, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H, J= 13,6, 8,1 Hz), 2,72 (s ancho, 4H), 2,45-2,15 (m, 5H).

55

- El éter terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-bencilaminopropil]-piperazino-1-carboxílico es obtenido a partir del tratamiento de una solución del Ejemplo 79 (0,05 g, 0,088 mmol) en TMOF anhidro (1 ml) con bencilamina (0,100 ml) a 60°C durante 3 horas. Una verificación por MS mostró la formación del intermedio de MS imina. Seguidamente se añadieron a ta MeOH (1 ml) y NaBH₄ (0,120 g). La mezcla resultante se deja agitar a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa saturada hidrógenocarbonato de sodio (15 ml). Una extracción con Et₂O (3 x 25 ml), secado sobre MgSO₄, evaporación bajo presión reducida y cromatografía rápida (SiO₂, columna de 2 x 16 cm²), con Et₂O/MeOH (100/5) como disolvente de elusión proporciona éster terc-butilico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2-bencilamino-propil]-piperazino-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo con un rendimiento de 55%.

65

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,12 (d, 2H, J= 1,8 Hz), 7,53 (dd, 2H, J= 8,9, 1,8 Hz), 7,26 (m, 5H), 7,04 (m, 2H), 4,29 (dd, 1H, J= 14,7, 6,2 Hz), 4,17 (dd, 1H, J= 14,7, 6,1 Hz), 3,71 (d, 1H, J= 13,6 Hz), 3,52 (d, 1H, J= 13,6 Hz), 3,31 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H, J= 12,2, 9,2 Hz), 2,17 (m, 5H), 2,04 (s ancho, 1H), 1,44 (s, 9H).

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 117

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazino-1-il]propan-2-ol

- 5 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 73 pero partiendo de Intermedio 15 y 4-(piperazin-1-ilacetil)morfolina proporciona la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,137 g, 0,21 mmol) con un rendimiento de 81%.

Pf: 255°C (descomposición).

- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 300 MHz) δ 8,41 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 7,63 (d, 2H, J= 8,7 Hz), 7,58 (dd, 2H, J= 8,7, 1,5 Hz), 4,33 (m, 3H), 4,02 (s ancho, 2H), 3,76 (m, 8H), 3,55 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,34 (m, 4H).

15 Ejemplo 118

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il)metil]piperazin-1-il]propan-2-ol

- 20 Una solución del Ejemplo 5 (0,040 g, 0,029 mmol) en DMF (1 ml) se trata con 8-bromometil-4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (bromuro de metilo BODIPY 493/503) (0,01 g, 1 equiv.) y DIEA (14,9 μl). La mezcla de reacción se mantiene en la oscuridad y se deja agitar a ta durante 2 días. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto en bruto se purifica a través de cromatografía rápida usando una columna de SiO₂ de 2 x 24 cm³ y DCM/MeOH/NH₃ (25% acuosa) (90/1/0,1) como disolvente de elusión para proporcionar el compuesto del título (Rf= 0,24) en forma de un sólido rojo con un rendimiento de 95%.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 726,2.

- 30 HPLC (columna C8 Waters Symmetry, 4,6 x 50 mm², 254 nm, 2 ml/min, gradiente de ACN/H₂O con 0,1% TFA): tiempo de retención de 6,26 min.

Ejemplo 119

- 35 *(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-il) metilacetamido)piperazin-1-il]propan-2-ol*

- El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 118 pero partiendo de N[(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-il)metil]yodoacetamida (BODIPY FL CI-IA) proporciona el compuesto del título (Rf= 0,45, SiO₂, ACN/NH₃ (25% acuoso) (12/1)) en forma de un sólido rojo con un rendimiento de 84%.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 757,2.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 755,0.

- 45 HPLC (columna C8 Waters Symmetry 4,6 x 50 mm², 254 nm, 2 ml/min, gradiente de ACN/H₂O con 0,1% TFA): tiempo de retención de 5,47 min.

50 Ejemplo 120

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(N-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-2-il)acetamido)piperazin-1-il]propan-2-ol

- 55 El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 118 pero partiendo de N-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-2-il)yodoacetamida (BODIPY 507/545 IA) proporciona el compuesto del título (Rf= 0,32, SiO₂, DCM/MeOH/NH₃ (25% acuoso) (90/7/1)) en forma de un sólido rojo con un rendimiento de 68%.

- 60 FI-MS (Turbo Scan): m/z observado en un modo negativo: 769,4.

HPLC (columna C8 Waters Symmetry, 4,6 x 50 mm², 254 nm, 2 ml/min, gradiente de ACN/H₂O con 0,1% TFA): tiempo de retención de 5,64 min.

65

ES 2 304 354 T3

Ejemplo 121

Ácido (±)-4-[(3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil)piperazin-1-il]acetilamino]-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 118 pero partiendo de 2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)-4-[(yodoacetil)amino]benzoico proporciona, después de una purificación por HPLC el compuesto del título (columna Waters Nova-Pack HR C18, 25 x 100 mm², 6 μm, 60 Å, 30 ml/min, gradiente de ACN/H₂O con 0,1% TFA, 254 nm, tiempo de retención de 5,1 min) en forma de un polvo color naranja con un rendimiento de 90%.

Pf: 107°C.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 853,2.

Ejemplo 122

(±)-4-[(3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil)piperazin-1-il]metil)-6,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona

El mismo método empleado en la preparación del Ejemplo 118 pero partiendo de 4 (bromometil)-6,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona proporciona, después de una purificación por HPLC, el compuesto del título (columna Waters Nova-Pack HR C18, 25 x 100 mm², 6 μm, 60 Å, 30 ml/min, gradiente de ACN/H₂O con 0,1% de TFA, 254 nm, tiempo de retención de 5,2 min) en forma de un polvo amarillo con un rendimiento de 32%.

Pf: 112°C

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo negativo: 683,8.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 686,2.

Análisis para C₃₁H₃₃Br₂N₃O₅·2(C₂F₃O₂):

Calculado: C, 46,02; H 3,64; N, 4,60;

Encontrado: C, 46, 01; H, 3,69; N, 4,68%.

Ejemplo 123

(±)-1-(3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3'-4-[3-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il)-propionil]piperazin-1-il]propan-2-ol

Una solución del Ejemplo 5 (0,017 g, 0,036 mmol) en DMF (1 ml) se trata con éster succinídico de ácido 4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-propionico (BODIPY 493/503, SE) (0,015 g, 1 equiv.). La solución resultante se mantiene en la oscuridad y se deja agitar a Ta durante 3 horas. Después de una evaporación del disolvente, el compuesto en bruto se purifica a través de HPLC preparativa (Waters Nova Pack HRC18, 6 μm, 25 x 100 mm, tiempo de retención 5,9 min, usando un gradiente de H₂O/ACN/TFA (0,1%) para proporcionar el compuesto del título como una sal de trifluoroacetato en forma de un polvo color naranja con un rendimiento de 95%.

Pf: 160°C.

FI-MS (APCI): m/z observado en un modo positivo: 770,2.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,67 (s ancho, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,72-7,54 (m, 4H), 6,24 (s, 2H), 6,04-5,84 (s ancho, 1H), 4,5-4,3 (m, 4H), 4,14-3,88 (m, 1H), 3,32-3,12 (m, 6H), 3,4-2,83 (m, 3H), 2,82-2,55 (m, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,36 (s, 6H).

Ejemplo 124

(±)-1-[4-(4-Nitro-2,1,3-benzoxadiazol-7-il)-piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-propan-2-ol

Una solución del Ejemplo 5 (0,060 g, 0,128 mmol) en DMSO (1 ml) se trata con 4-fluoro-7-nitro-benzo-2-oxa-1,3-diazol (0,024 g, 1 equiv.). La solución resultante se mantiene en la oscuridad y se deja agitar a Ta durante 2 horas. después de una evaporación del disolvente, el compuesto en bruto se purifica a través de HPLC preparativa (Waters Nova Pack HRC18, 6 μm, 25 x 100 mm, tiempo de retención 5,9 min, usando un gradiente de H₂O/ACN/TFA (0,1%)

ES 2 304 354 T3

para proporcionar el compuesto del título como una sal de trifluoroacetato en forma de un polvo color naranja con un rendimiento 87%.

Pf: 247°C.

FI-MS (Turbo Ion): m/z observado en un modo positivo: 631,2.

FI-MS (Turbo Ion): m/z observado en un modo negativo: 629,0.

Ejemplo 125

Preparación de una formulación farmacéutica

Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de esta invención que contienen derivados de carbazol según la fórmula I. Sin embargo, la presente invención no está limitada a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1

Comprimidos

Un compuesto de fórmula I es mezclado en forma de un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad menor de estereato de magnesio como lubricante. La mezcla es conformada en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de derivados de piperazina activos de carbazol según la fórmula I por comprimido) en una prensa para comprimidos.

Formulación 2

Cápsulas

Un compuesto de fórmula I se mezcla con un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso de aproximadamente 1:1. La mezcla es introducida en cápsulas de 250 mg (125 mg de derivados de piperazina activos de carbazol según la fórmula I por cápsula).

Formulación 3

Líquido

Un compuesto de fórmula I (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezcla, se hace pasar a través de un matiz de malla US nº 10 y seguidamente se mezcla con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetil-celulosa de sodio (11: 89,50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), aroma y colorante con agua y se añaden con agitación. Seguidamente se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4

Tabletas

El compuesto de fórmula I se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma como comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de derivados de piperazina activos de carbazol según la fórmula I) en una prensa para comprimidos.

Formulación 5

Inyección

El compuesto de fórmula I se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina esterilizada y tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

En lo que sigue, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos que no están concebidos como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplo 126

*Ensayos biológicos*5 a) *Producción de Bax recombinante*

Bax- α humana que carecía de 20 amino ácidos en el COOH terminal es expresada como una proteína de fusión una proteína con etiqueta de HIS en *Escherichia coli*, y la proteína es purificada a partir de la fracción celular soluble. Brevemente, la proteína de fusión GST-Bax es aplicada a una columna de glutatión-sefarosa, y es liberado Bax por
 10 escisión con trombina (0,6 U/ml). EL Bax es posteriormente purificado en Heparina-sefarosa, seguido de cromatografía líquida rápida de proteínas (FPLC) Mono Q. El Bax con etiqueta de His es purificado en una columna de Ni-ácido nitriloacético-agarosa seguido de FPLC Mono Q.

15 b) *Aislamiento de Mitocondrias*

Se aíslan mitocondrias a partir de células de hígado de ratón mediante centrifugación diferencial. Las células se descomponen en un homogeneizador Dounce y la suspensión se centrifuga a 2.000 g en una centrifugadora Eppendorf a 4°C. Este procedimiento se repite hasta que casi todas las células se descomponen. Las materias sobrenadantes de cada etapa se reúnen antes de una centrifugación a 13.000 g a 4°C durante 10 minutos. El sedimento se vuelve a poner
 20 en suspensión en 40 mol de tampón MB y se centrifuga a 2.000 g durante 2 minutos. La materia sobrenadante se retira y se centrifuga a 13 kg durante 4 minutos. Las mitocondrias se recuperan en el sedimento 13 kg y se vuelven a poner en suspensión en tampón MB a una densidad de 30 OD600 mm/ml.

25 c) *Ensayo in Vitro para la liberación de citocromo c (liberación de citocromo c de mitocondrias provocada por activación de Bax)*

Se incuban mitocondrias (30 μ g) de hígado de ratón con Bax recombinante 200 mM en presencia de diversos compuestos (5 μ m) en 200 μ l de tampón de KCl durante 20 minutos a 30°C y seguidamente se centrifugan durante minutos a 13.000 g a 4°C. Los sedimentos mitocondriales correspondiente a proteínas de 1,5 μ g se separan mediante
 30 SDS-PAGE usando geles de Tris-Gly al 4-20% (NOVEX) y sus respectivos contenidos de citocromo c son estimados mediante transferencia Western usando anticuerpo anti-citocromo c policlonal (dilución 1:2.500). Los complejos de antígeno-anticuerpo son detectados usando IgG anti-conejo de cabra conjugado a peroxidasa de rabanillo y reactivos de detección de quimioluminiscencia. Las bandas de citocromo c son exploradas y cuantificadas usando un dispositivo bio-rata (densitómetro de formación de imágenes GS-700).

35 d) *Efectos de compuestos según la formula I sobre la liberación de citocromo c provocada por activación de Bax inducida por Bid (liberación de citocromo c de mitocondrias provoca por activación de Bax inducida por Bid)*

En lo que se refiere a la activación inducida por Bid de Bax que conduce a la liberación de citocromo c mitocondrial, se hace referencia a la descripción de Martinou *et al.* en la publicación *The Journal of Cell Biology*, Vol. 144, n° 5, 8
 40 de marzo de 1999, páginas 891-901. Las mitocondrias aisladas de células HeLa se incuban durante 15 minutos a 30°C en 100 μ l de tampón de KCl en presencia o ausencia de Bid recombinante 10 nM. Los diversos compuestos (10 μ m) son pre-incubados durante 5 minutos antes de la adición de Bid. A continuación de la incubación, las mitocondrias se centrifugan durante 5 minutos a 13.000 g a 4°C y la materia sobrenadante se recoge para un análisis de citocromo c. El
 45 citocromo c es detectado mediante transferencia Western. Las Bandas de citocromo c son exploradas y cuantificadas usando un dispositivo Bio-Rad (densitómetro de formación de imágenes GS-700).

Los dos ensayos *in vitro* anteriormente expuestos c) y d) que incluyen la determinación de liberación de citocromo c mitocondrial están basados en métodos inmunoquímicos que usan un análisis de transferencia Western. Alternativa-
 50 mente, dichas determinaciones cuantitativas de citocromo c podrían ser realizadas usando medios espectrofotométricos:

I. registrando la diferencia entre citocromo c reducido y oxidado mediante espectrofotometría de doble Haz de longitud de onda dual;

II. midiendo el pico γ bastante intensivo o Soret en el espectro del citocromo c ($\epsilon = 100 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$) que es usado para una determinación rápida y cuantitativa de la liberación de citocromo c a partir de mitocondrias aisladas. Esta técnica permite una determinación cuantitativa altamente conveniente, rápida y fiable de la liberación de citocromo c.

60 e) *Ensayo de cultivo y supervivencia de neuronas simpáticas (supervivencia neuronal)*

Neuronas simpáticas de ganglios cervicales superiores (SCG) de ratas recién nacidas (p4) son disociadas en dispasa, dispuestas en placas a una densidad de 104 células/cm² en placas MTT de 48 pocillos con colágeno de cola de rata y cultivadas en medio Leibowitz que contiene 5% de suero de rata, 0,75 g/ml de NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.) y arabinosa 105 m. La muerte celular es inducida en el día 4 después de la disposición en la placa exponiendo el cultivo a un medio que contiene 10 g/ml de anticuerpo anti-NGF (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.) y nada de NGF o arabinosina, en presencia o ausencia de inhibidores de derivados de piperazina de carbazol según la fórmula I. Después de 24 horas de la inducción de la muerte, se realiza la determinación de

la viabilidad celular mediante incubación del cultivo durante 1 hora a 37°C en 0,5 mg/ml de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difenil-tetrazolio (MTT). Después de una incubación en MTT, las células se vuelven a poner en suspensión en DMSO, se transfieren a una lata de MTT de 96 y la viabilidad celular es evaluada midiendo la densidad óptica a 590 nm.

f) *Resultados biológicos - discusión*

Las actividades de los derivados de piperazina de carbazoles reivindicados en la fórmula I fueron valoradas usando los ensayos biológicos *in vitro* anteriormente descritos.

Los valores representativos se proporcionan en la tabla mostrada a continuación:

Compuesto	Liberación de citocromo c de mitocondrias provocada por la activación de Bax inducida por Bid (% inhibición) ^(a)	Liberación de citocromo c de mitocondrias provocada por la activación de Bax (% inhibición) ^(b)	Supervivencia neuronal ^(a) (%)
23	68	51	45
27	88	40	40
32	98	43	30
45	37	n.d. ^(c)	60
60	60	n.d. ^(c)	40
62	99	n.d. ^(c)	30
73	74	n.d. ^(c)	30
80	73	n.d. ^(c)	20
110	87	n.d. ^(c)	30

a) Los compuestos fueron ensayados a 10 μ M

b) Los compuestos fueron ensayados a 5 μ M

c) n.d = no disponibles

Los compuestos del ensayo están entre los descritos en los ejemplos 1-124 y su denominación deriva de los mismos. Los valores anteriormente indicados en las columnas 2 y 3 se refieren a la inhibición (en %) de la liberación de citocromo c mitocondrial tras usar los correspondientes compuestos del ensayo.

A partir de la tabla anterior, se deduce que los compuestos del ensayo según la fórmula I tienen un efecto significativo sobre la inhibición de la liberación de citocromo c. Según una realización preferida, los compuestos ensayados de fórmula I exhiben una inhibición de la liberación de citocromo c de al menos 40%, más preferentemente al menos 60% cuando son ensayados a una concentración entre 20-50 μ M preferentemente entre 5-20 μ M y lo más preferentemente a 5-10 μ M.

Según una realización preferida, los compuestos ensayados muestran una tasa de supervivencia neuronal de al menos 30%, preferentemente al menos 40%.

ES 2 304 354 T3

“acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆-arilo” o “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

5 “alcoxi” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆-arilo” o “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

“heteroátomo” se refiere a oxígeno, flúor, cloro o nitrógeno,

10 el término “sustituido” después de un grupo significa que dicho grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆-arilo”, “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”, “alqueno C₂-C₆”, “alquino C₂-C₆”, grupos amino primario, secundario o terciario o restos de amonio cuaternario, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxicarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo o, alternativamente, dicha sustitución puede comprender también situaciones en las que los sustituyentes próximos hayan experimentado un cierre del anillo, 15 apreciablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinales están involucrados, formando así lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector;

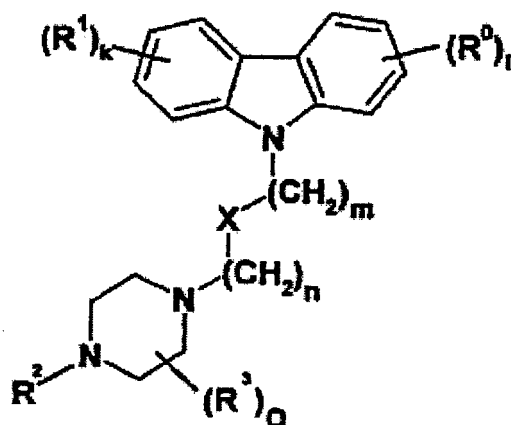
con la condición de que están excluidos los siguientes compuestos:

- 20 (±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol
- (±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- 25 (±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3-cloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-((E)-3-fenil-allil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- 30 (±)-1-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-3-[4-((E)-3-fenil-allil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- (±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- 35 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-Carbazol-9-il-3-(4-pyridin-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol
- (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-fenil-metanone
- 40 (±)-2-{4-[3-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il}-etanol
- (±)-2-[4-(3-Carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazin-1-il-etanesulfonic acid
- 45 (±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dicloro-carbazol-9-il)-3-(4-pyridin-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol
- 50 (±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- 55 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol
- (±)-1-Carbazol-9-il-3-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-propan-2-ol
- (±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol
- 60 (±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-(3-bromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- (±)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3-(3-choro-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- 65 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-(4-metil-piperzin-1-il)-propan-2-ol
- (±)-1-(3-Cloro-carbazol-9-il)-3-(4-metil-piperzin-1-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol.

2. Derivados de piperazina de carbazol, según la fórmula I



I.

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma racémica o en un exceso enantiómero, en la cual

R^0 y R^1 se selecciona independientemente 1 de otro entre sustituyentes que incluyen o consisten en hidrógeno, halógeno, ciano, sulfonilo, sulfoxi, tio-alcoxi C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, nitro, amino o sulfonamido primario secundario o terciario, aminocarbonilo, amino-tiocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, ariloxi, heteroariloxi, amido carboxílico, alcóxicarbonilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, alquilo C_1 - C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroaril-carbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3 - C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros, sustituido o sin sustituir;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamido, amido carboxílico, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo, hidrazino, acilo, carbonil-alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, aril-carbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilcarbonilo C_1 - C_8 saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alcoxi o tioalcoxi C_1 - C_6 ;

R^3 se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, alquino C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, alcóxicarbonilo, amido carboxílico, alcoxi C_1 - C_6 , ariloxi sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, hidroxilo, alquilo C_1 - C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_4 - C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, o R^3 podría ser un grupo oxo ($=O$);

k y l son independientemente uno de otro un número entero de 0 a 4;

X es un grupo metileno sustituido, es decir, un grupo de fórmula $-(CR'CR'')-$, en el que al menos uno de R' y/o R'' no es hidrógeno, sino un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo, y dicho sustituyente se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en alquilo C_1 - C_6 sustituido, un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido, un alcoxi C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, alqueno C_2 - C_6 sustituido o sin sustituir, amino primario, secundario o terciario un sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR'R''R'''Z^-$, en la que R' , R'' , R''' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contra ión que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato) o R' y/o R'' podrían ser un grupo acilamino, amino-carbonilo, alcoxi C_1 - C_6 -carbonilo, un éster, ácido o amido carboxílico, halógeno, hidroxilo, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo C_1 - C_6 , tioalcoxi C_1 - C_6 o X podría ser un grupo $C=O$ o $C=S$;

m y n son independientemente uno de otro un número entero de 1 a 3 o es un número entero de 0 a 8;

en los que "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados,

“heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático o heteroaromático o bicíclico o tricíclico de anillos condensados,

5 “acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆-arilo” o “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

“alcoxi” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆-arilo o alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

10 “heteroátomo” se refiere a oxígeno, flúor, cloro o nitrógeno,

el término “sustituido” después de un grupo significa que dicho grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆-arilo”, “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”, “alquilenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, grupos amino primario, secundario o terciario o restos de amonio cuaternario, 15 “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo o, alternativamente, dicha sustitución puede comprender también situaciones en las que los sustituyentes próximos hayan experimentado un cierre del anillo, apreciablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinales, formando así lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por 20 obtener un grupo protector;

con la condición de que están excluidos los siguientes compuestos:

25 (±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol,

para ser usado como un medicamento.

30 3. Un derivado de piperazina de carbazol según la reivindicación 1 ó 2, en el que R⁰ y R¹ de fórmula I se seleccionan independientemente uno de otro entre el grupo que consiste en hidrógeno halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado insaturado, de 3-8 miembros y sustituido o sin sustituir, C(=O)ORa, C(=O)NRaRb, C(=O)NRaRc, C(=O)Ra, C(=O)Rc, CRa(=N-N-Rb), CRa(=N-N-Rc), CRa(=N-O-Rb), alquilenilo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, ORc, NRaRb, NRaRc, NRaC(=O)NRaRb, NRaC(=O)NRaRc, NRaC(=O)Rb, SRa, SRc, NRaC(=O)Rc, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRa(SO₂Rb), NRa(SO₂Rc), SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NO₂, 35 CH₂NRaRb, CH₂NRaRc, CH₂NRaC(=O)NRaRb, CH₂NRaC(=O)NRaRc, CH₂NRaC(=O)Rb, CH₂NRaC(=O)Rc, CH₂NRa(SO₂Rb), CH₂NRa(SO₂Rc), OSO₂trifluorometilo; o

arilo un grupo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C₁-C₆, C(=O)ORa, alquilenilo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRaRb, CH₂-N-RaRb, SRa, SRa, SRc, NO₂, ciano, halógeno, SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NRaSO₂Ra, NRaSO₂Rc alquilo C₁-C₄ (=O)ORa, OSO₂trifluorometilo; 40

45 en que Ra y Rb son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ y están opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno, alcoxi C₁-C₆ o un grupo amino y en que

Rc representa en los mismos un fenilo sin sustituir o sustituido, un bencilo sin sustituir o sustituido o un alquilo cíclico de 3-8 miembros sin sustituir o de 3-8 miembros saturado sustituido.

50 4. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado de 3-8 y sustituido o sin sustituir, C(=O)NRaRb, C(=O)NRaRc, C(=O)Ra, C(=O)Rc, CRa(=N-N-Rb), CRa(=N-N-Rc), CRa(=N-O-Rb), alquilenilo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, ORc, NRaRb, NRaRc, 55 NRaC(=O)NRaRb, NRaC(=O)NRaRc, NRaC(=O)Rb, SRa, SRc, NRaC(=O)Rc, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRa(SO₂Rb), NRa(SO₂Rc), SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, CH₂NRaRb, CH₂NRaRc, CH₂NRaC(=O)NRaRb, CH₂NRaC(=O)NRaRc, CH₂NRaC(=O)Rb, CH₂NRaC(=O)Rc, CH₂NRa(SO₂Rb), CH₂NRa(SO₂Rc), OSO₂trifluorometilo; o

R² de fórmula I podría ser un arilo o un grupo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y tanto el grupo arilo como el heterocíclico están opcionalmente sustituidos con al menos un alquilo C₁-C₆, C(=O)ORa, alquilenilo C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRaRb, CH₂-N-RaRb, NO₂, ciano, halógeno, SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NRaSO₂Ra, NRaSO₂Rc, alquilenilo C₁-C₆-C(=O)ORa, OSO₂-trifluorometilo, 60

65 en que Ra y Rb son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ y están opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno, alcoxi C₁-C₆ o un grupo amino; y

ES 2 304 354 T3

en que Rc representa en los mismos un fenilo sin sustituir o sustituido, un bencilo sin sustituir o sustituido o un alquilo cíclico de 3-8 miembros sin sustituir o de 3-8 miembros saturado sustituido.

5. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, ORa, ORc, C(=O)ORa, C(=O)ORc, C(=O)NRaRb, C(=O)NRaRc, C(=O)Ra, C(=O)Rc, RaC(=O)NRaRc, RaC(=O)Rb, RaC(=O)Rc, Ra(SO₂Rb), Ra(SO₂Rc), (=O) o

R₃ de la fórmula I podría ser un grupo arilo o heterocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y tanto el grupo arilo como el heterocíclico están opcionalmente sustituidos con al menos un alquilo C₁-C₆, C(=O)ORa, C(=O)ORc, alquilenos C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, ORa, OC(=O)Ra, OC(=O)Rc, NRaRb, CH₂-NRaRb, NO₂, ciano, halógeno, SO₂NRaRb, SO₂NRaRc, NRaSO₂Ra, NRaSO₂Rc, alquilenos C₁-C₆-C(=O)ORa, OSO₂-trifluorometilo;

en que Ra y Rb son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ y están opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno, alcoxi C₁-C₆ o un grupo amino; y

en que Rc representa en los mismos un fenilo sin sustituir o sustituido, un bencilo sin sustituir o sustituido o un alquilo cíclico de 3-8 miembros sin sustituir o de 3-8 miembros saturado sustituido.

6. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X representa el grupo -CF₂, el grupo -C=O o un grupo metileno CHR' en que R' se selecciona entre halógeno, ORa, NRaRb, NHSO₂Ra, NHC(=O)NHRa, NHC(=O)ORa, NHC(=O)Ra, OC(=O)Ra, OC(=O)NHRa, OC(=O)Rc, SRa, SRC; o R' represente CF₃;

en que Ra y Rb que son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆, que están opcionalmente sustituidos con al menos un halógeno, alcoxi C₁-C₆, un grupo amino primario o secundario o un grupo hidroxilo, y en que

Rc representa fenilo sin sustituir o sustituido, bencilo sin sustituir o sustituido o un grupo alquilo cíclico saturado de 3-8 miembros sin sustituir o sustituido.

7. Un derivado de piperazina de carbazol según la reivindicación 6, en el que X es -CHF o -CHOH.

8. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁰ y R¹ representan hidrógeno o sustituyentes lipófilos que incluyen bromo, cloro, arilo o alquilo C₁-C₆.

9. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

10. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es H o bencilo.

11. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es un resto fluorescente que incluye (4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-2-il)acetamida, [(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-il)metil]acetamida, (4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il)metilo, ácido 2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)-4-(aminoacetil)benzoico, (6,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona)-4-metilo, 4,4-difluoro-1,3,5,7-tetra-metil-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno-8-propionilo, 4-nitro-(2,1,3-benzoxadiazol)-7-ilo.

12. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es un grupo -CHF₂, un grupo -C=O, o CH-OH, CH-F o un grupo metileno -CHR' en el que R' se selecciona entre alcoxi, amino o amido, R⁰ y R¹ representan hidrógeno o sustituyentes lipófilos que incluyen particularmente bromo, cloro, arilo o alquilo C₁-C₆, preferentemente metilo, n y m son ambos 1 mientras que o es 0 y R² es H o bencilo.

13. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está en un exceso enantiómero de al menos 52% ee preferentemente entre 92-98% ee.

14. Un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado entre el siguiente grupo:

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(2-metil-carbazol-9-il)-propan-2-ol

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazino-1-carboxílico

(±)-1-Carbazol-9-il-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico
(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(4-Bencil-piperazin-1-il)-3-(2-hidroxi-carbazol-9-il)-propan-2-ol

Éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

Éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

Éster terc-butílico de ácido (S)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

Éster terc-butílico de ácido (R)-4-[3-(3-Bromo-carbazol-9-il)-2-hidroxi-propil]-piperazino-1-carboxílico

(S)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(S)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(R)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-[(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-(2-metil-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-[(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-3-(carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-piperazin-1-il)-4-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-(3-fenil-carbazol-9-il)-propan-2-ol

(±)-9-(2-Hidroxi-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol-3,6-dicarbonitrilo

(±)-1-(3-Nitrocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(2-Hidroxicarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Difenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-1-Carbazol-9-il-3-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(±)-3,6-Dibromo-9-(2-fluoro-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol

(±)-1-(3-Amino-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(±)-N-[9-(2-Hidroxi-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol-3-il]-acetamida

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-fenoxi-etanona

(±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-fenil-metanona

ES 2 304 354 T3

- (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-(4-idroxi-fenoksi)-etanona
- (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-(4-idroxi-fenil)-metanona
- 5 (±)-1-[4-(3-Carbazol-9-il-2-idroxi-propil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-metanona
- (±)-1-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-il)-3-carbazol-9-il-propan-2-ol
- 10 (±)-9-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-metoksi-propil]-carbazol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-idroxi-3-metilamino-propil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- 15 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazin-1-il]-propan-2-ol
- (±)-1-(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- (±)-1-(Fluorofenil)-piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)propan-2-ol
- 20 (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(4-nitrobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(Carbazol-9-il)-3[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 25 (±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3{3-[4-trifluorometil]fenil}carbazol-9-il}propan-2-ol
- (±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3{3-[4-trifluorometoksi]fenil}carbazol-9-il}propan-2-ol
- (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 30 (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(4-Butilpiperazin-1-il)-(3-carbazol-9-il)propan-2-ol
- 35 (±)-4-({4-[3-carbazol-9-il]-2-idroxi-propil}piperazin-1-il)metil}fenol
- (±)-1-[4-(4-terc-butilbencil)piperazin-1-il]-3-(carbazol-9-il)propan-2-ol
- (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)-piperazin-1-il]propan-2-ol
- 40 (±)-1-(Carbazol-9-il)-3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]}-piperazin-1-il}propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 45 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 50 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-terc-butilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 55 (±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- (±)-1-(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-3-(3-fenilcarbazol-9-il)-propan-2-ol
- (±)-3,6-Dibromo-9-{3-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-2-fluoropropil}-carbazol
- 60 (±)-9-{3-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-2-fluoropropil}-3-fenil-carbazol
- (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-idroxi-propil]-N-(4-fluorofenil)piperazino-1-carboxamida
- 65 (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(tien-2-ilsulfonil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-[4-(Bencilsulfonil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromo-carbazol-9-il)propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 5 (±)-1-[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]-3-(3-tien-2-il-carbazol-9-il)-propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-{4-[3,4-dietoxifenil)sulfonil]piperazin-1-il}propan-2-ol
- (±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dicloro-carbazol-9-il)propan-2-ol
- 10 Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil]-piperazino-1-carboxílico
- (±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol
- 15 Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-oxopropil]-piperazino-1-carboxílico
- (±)-3,6-Dibromo-9-(2,2-difluoro-3-piperazin-1-ilpropil)-carbazol
- 20 Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-2,2-difluoropropil]-piperazino-1-carboxílico
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-feniletíl)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 25 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 30 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-{4-[4-(difluorometoxi)bencil]piperazin-1-il}propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- 35 (±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-trifluorometilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 40 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-terc-butilbencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 45 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-piridin-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 50 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(3-piridin-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-piridin-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(quinolin-2-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 55 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-furil-4-bromometil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-(1-naftilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 60 (±)-1-{4-[(6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-piperazin-1-il}-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- (±)-1-{4-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-piperazin-1-il}-3-(3-bromo-carbazol-9-il)propan-2-ol
- (±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- 65 (±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol
- (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)piperazin-1-il]propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-(4-(ciclohexilpiperazin-1-il)propan-2-ol

(±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

5 Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3-Clorocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil]-3,5-dimetilpiperazino-1-carboxílico

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-diclorocarbazol-9-il)acetona

10 (±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)acetona

(±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]-3-(3-fenilcarbazol-9-il)acetona

15 (±)-1-(3-Bromocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-(3,5-dimetilpiperazino-1-il)propan-2-ol

20 (±)-1-(3-Clorocarbazol-9-il)-3-(2,6-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-aminopropil]-piperazino-1-carboxílico

25 (±)-N-Bencil-N-[2-(3,6-dibromocarbazol-9-il)-1-(piperazin-1-ilmetil)etil]amina

Éster terc-butílico de ácido (±)-4-[3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-bencilaminopropil]-piperazino-1-carboxílico

30 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-{[4-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol

35 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-il)metilacetamida)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(N-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-2-il)acetamida)piperazin-1-il]propan-2-ol

40 Ácido (±)-4-[(3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxipropil)piperazin-1-il]acetilamino]-2(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico

45 (±)-4-[(3-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]metil)-6,7dimetoxi-2H-cromen-2-ona

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-[3-(4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il)-propionil]piperazin-1-il]propan-2-ol

50 (±)-1-[4-(4-Nitro-2,1,3-benzoxadiazol-7-il)-piperazin-1-il]-3-(3,6-dibromocarbazol-9-il)propan-2-ol.

15. Un derivado de piperazina de carbazol según la reivindicación 14, que se selecciona entre el grupo que consiste en

55 (+)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol;

(+)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona;

(±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(tien-3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

60 (±)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

65 (±)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-[4-[4-(difluorometoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(±)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

ES 2 304 354 T3

(±)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina

1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol;

(R)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

3,6-Dibromo-9-(2-fluoro-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol

(R)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona

(R)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(R)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-{4-[4-(difluorometoxibencil)piperazin-1-il]}propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(R)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina

(S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol

(S)-1-(3-Fenilcarbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ol

(S)-3,6-Dibromo-9-(2-fluoro-3-piperazin-1-il-propil)-carbazol

(S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-il-propan-2-ona

(S)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(3-ilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(S)-1-(3,6-Dibromocarbazol-9-il)-3-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(S)-1-(3-Bromo-carbazol-9-il)-3-{4-[4-(difluorometoxibencil)piperazin-1-il]}propan-2-ol

(S)-1-(3,6-Diclorocarbazol-9-il)-3-[4-(2-morfolin-4-etil)piperazin-1-il]propan-2-ol

(S)-1-(3,6-Dibromo-carbazol-9-il)-3-piperazin-1-ilpropan-2-amina.

16. Uso de un derivado de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos neuronales que incluyen epilepsia; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinales, lesión de la médula espinal, enfermedad de Crohn, trauma craneal, ataxias espino-cerebrales y atrofia dentatorubral-palidolusiana.

17. Uso de un derivado de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunes que incluyen esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de inflamación intestinal (IBD), artritis reumatoide, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes o SIDA.

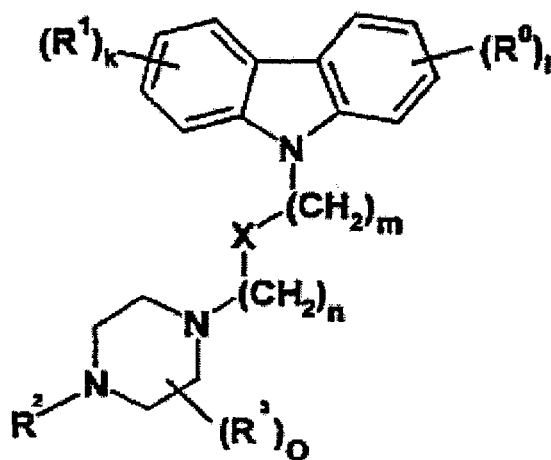
18. Uso de un derivado de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de isquemia como apoplejía, infarto de miocardio y lesión de reperfusión, trastornos cardiovasculares arteriosclerosis, fallo cardíaco, trasplante de corazón, hipoxia renal o hepatitis.

19. Uso de un derivado de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos relacionados con la infertilidad que incluyen menopausia prematura, fallo de los ovarios y atresia folicular.

20. Uso de un derivado de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 16-19, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o trastornos asociados con una expresión anormal y/o la actividad de Bax mediante la inhibición de la función de Bax y/o la activación de Bax.

21. Uso de un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de una composición farmacéutica para una administración oral.

22. Uso de un derivado de piperazina de carbazol, según la fórmula general I



I

así como sus sales farmacéuticamente aceptables en forma racémica o en un exceso enantiómero, en la cual

R^0 y R^1 se selecciona independientemente uno de otro entre sustituyentes que incluyen o consisten en hidrógeno, halógeno, ciano, sulfonilo, sulfoxi, tio-alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, nitro, amina o sulfonamida primaria, secundario o terciaria, aminocarbonilo, amino-tiocarbonilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, ariloxi, heteroariloxi, amido carboxílico, alcoxicarbonilo, éster carboxílico, ácido carboxílico, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_3-C_8 -carbonilo sustituido o sin sustituir y saturado o insaturado, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir;

R^2 se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamido, amido carboxílico, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, hidrazino-acilo, carbonil-alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilcarbonilo C_1-C_8 saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, alcoxi o tioalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquinilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquilo cíclico saturado o insaturado, de 3-8 miembros sustituido o sin sustituir, alcoxicarbonilo, amido carboxílico, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi sustituido o sin sustituir, heteroariloxi sustituido o sin sustituir, alquilo C_1-C_6 -carbonilo sustituido o sin sustituir, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_4-C_8 -carbonilo saturado o insaturado y sustituido o sin sustituir, o podría ser un grupo oxo ($=O$);

k y l son independientemente uno de otro un número entero de 0 a 4;

X es un grupo metileno sustituido, es decir, un grupo de fórmula $-(CR'CR'')-$, en el que al menos uno de R' y/o R'' no es hidrógeno, sino un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo, y dicho sustituyente se selecciona entre el grupo que comprende o consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido, un arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido, un alcoxi C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir, amino primario, secundario o terciario un sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR,R',R''Z^-$, en la que R, R', R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contraión que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato) o R' y/o R'' podrían ser un grupo acilamino, amino-carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, un éster, ácido o amido carboxílico, halógeno, hidroxi, sulfonilo, sulfonamido, tioalquilo C_1-C_6 , tioalcoxi C_1-C_6 o X podría ser un grupo $C=O$ o $C=S$;

m y n son independientemente uno de otro un número entero de 1 a 3 o es un número entero de 0 a 8;

en donde "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados,

"heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de anillos condensados,

“acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆-arilo” o “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

5 “alcoxi” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquilo C₁-C₆-arilo o alquilo C₁-C₆-heteroarilo”,

“heteroátomo” se refiere a oxígeno, flúor, cloro o nitrógeno,

10 el término “sustituido” después de un grupo significa que dicho grupo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆-arilo”, “alquilo C₁-C₆-heteroarilo”, “alqueno C₂-C₆”, “alquino C₂-C₆”, grupos amino primario, secundario o terciario o restos de amonio cuaternario, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo o, alternativamente, dicha sustitución puede comprender también situaciones en las que los sustituyentes próximos hayan experimentado un cierre del anillo, 15 apreciablemente cuando los sustituyentes funcionales vecinales están involucrados, formando así lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados mediante el cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector;

20 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con la modulación de la función de Bax y/o la activación de Bax.

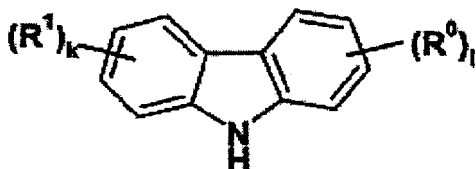
23. Uso según la reivindicación 22, para el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con la expresión anormal de la actividad de Bax mediante la inhibición de la función de Bax y/o la activación de Bax.

25 24. Un método para la inhibición de la expresión y/o la actividad de Baxs, que comprende la etapa de poner en contacto células que expresan Bax con al menos un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

30 25. Una composición farmacéutica, que contiene al menos un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Procedimiento para la preparación de un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual

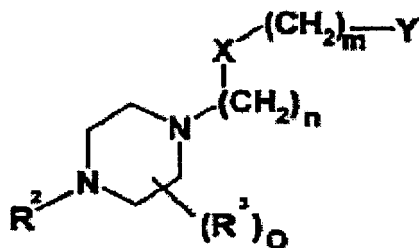
35 a) un compuesto de carbazol según la fórmula general



II

en la que los sustituyentes R⁰, R¹, k y l son como se definieron anteriormente,

b) se hace reaccionar con un derivado de piperazina según la fórmula general

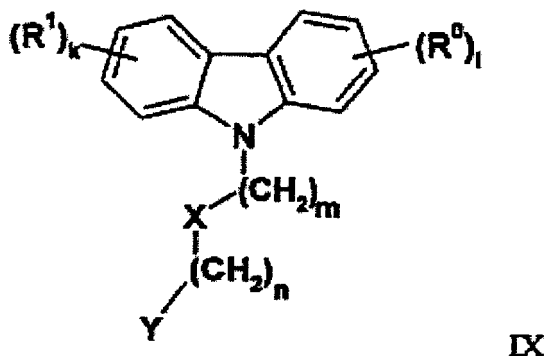


III

65 en la que R² y R³ m, n y o son como se definieron anteriormente, mientras que Y es un grupo lábil seleccionado entre el grupo que comprende o consiste en halógeno, OH, un grupo sulfonilo alifático o aromático, o en el caso particular de que m = 1, el resto X-(CH₂)-Y puede formar un anillo de epóxido.

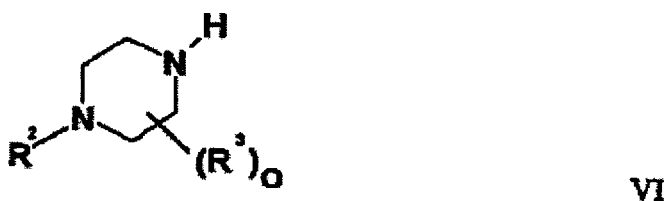
27. Procedimiento para la preparación de un derivado de piperazina de carbazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15,

a) en que un compuesto de carbazol según la fórmula general IX



en la que los sustituyentes R^0 , R^1 , X, k, l, m y n son como se definieron anteriormente, mientras que Y es un grupo lábil adecuado, o en el caso particular de que $m = 1$, el resto $X-(CH_2)-Y$ puede formar un anillo de epóxido;

b) se hace reaccionar con un derivado de piperazina según la fórmula general



en la que R^2 y R^3 y o son como se definieron anteriormente.

28. Un compuesto intermedio, en particular, para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

(±)-1-Bencil-4-oxiranilmetil-piperazina

Éster terc-butílico de ácido (S)-4-Oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico

Éster terc-butílico de ácido (R)-4-Oxiranilmetil-piperazino-1-carboxílico

(±)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-4-oxiranilmetil-piperazina

(±)-1-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-4-oxiranilmetil-piperazina

(±)-1-(4-Fluoro-bencil)-4-oxiranilmetil-piperazina

3-Fenil-9H-carbazol

3,6-Difenil-9H-carbazol

(±)-1-Oxiranilmetil-4-(3-fenil-propil)-piperazina

(±)-1-Oxiranilmetil-4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-piperazina

(±)-1-(Ciclohexilmetil)-4-(oxiran-2-ilmetil)piperazina

(±)-1-(4-Fluorofenil)-4-oxiran-2-ilmetil)piperazina

3-[4-(Trifluorometil)fenil]-9H-carbazol

3-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-9H-carbazol

(±)-3,6-Dibromo-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol

3-Tien-2-il-9H-carbazol

ES 2 304 354 T3

(±)-3-Cloro-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol

(±)-1-(Oxiran-2-ilmetil)-4-(3-piperidin-1-ilpropil)piperazina

5 (±)-3-Nitro-9-(oxiran-2-ilmetil)carbazol

3-Nitro-9-[(1E)-3-(3-nitrocarbazol-9-il)propen-1-enil]carbazol.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65